

**Remdesivir  
(COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,  
≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of several colored segments. The top segment is dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white. Below this bar is a row of 18 smaller, lighter blue and grey rectangular blocks of varying shades.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A22-113

Version: 1.0

Stand: 11.01.2022

IQWiG-Berichte – Nr. 1488

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Remdesivir (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,  $\geq 4$  Wochen bis  $< 12$  Jahre) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

17.10.2022

## Interne Projektnummer

A22-113

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Manfred Gogol, Alterstraumazentrum, Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sebastian Meller
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Simone Johner
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Annette Pusch-Klein

**Schlagwörter**

Remdesivir, COVID-19, Kind – Vorschul-, Kleinkind, Kind, Nutzenbewertung

**Keywords**

Remdesivir, COVID-19, Child – Preschool, Infant, Child, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Remdesivir ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Kinder im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn).

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Remdesivir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.10.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Gogol, Manfred	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten .....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten.....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.14</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.15</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.16</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.17</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir.....	I.5
Tabelle 3: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir.....	I.8
Tabelle 5: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.14

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Remdesivir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.10.2022 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low-Flow-Sauerstofftherapie oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn). Die Bewertung von Remdesivir bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg in diesem Anwendungsgebiet wurde bereits durchgeführt (siehe Dossierbewertung A21-38 sowie Beschluss und Tragende Gründe des G-BA).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 <sup>b, c</sup> und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.  c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante Sars-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.  d. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU vorgelegte Daten – Studie GS5823***

Bei der Studie GS5823 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Studie, in die Patientinnen und Patienten im Alter von 0 Tagen bis < 18 Jahren mit bestätigter Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-Type-2(SARS-CoV-2)-Infektion eingeschlossen wurden. Alle Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hospitalisiert und benötigten medizinische Versorgung wegen COVID-19. Der pU legt Daten zu insgesamt 53 Patientinnen und Patienten vor, die Remdesivir weitestgehend gemäß aktueller Fachinformation verabreicht bekommen haben. Von diesen entsprechen mindestens 33 Patientinnen und Patienten auf Grund ihres Alters und / oder Beatmungsstatus nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.

Der pU argumentiert, dass auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten zu Erwachsenen auf die pädiatrische Population auszugehen sei. Vor diesem Hintergrund nimmt der pU an, dass der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen von Remdesivir für Erwachsene auf Basis der verfügbaren Studienergebnisse auf die Population der Kinder in diesem Anwendungsgebiet übertragen werden könne. Insgesamt beansprucht der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für die pädiatrische Patientenpopulation, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Daten***

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Die Ergebnisse aus der einarmigen Studie GS5823 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Der vom pU angestrebte Evidenztransfer von Erwachsenen auf die pädiatrische Zielpopulation basiert ausschließlich auf Überlegungen ohne diese mit Daten zu stützen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und eine Bewertung der Vergleichbarkeit pädiatrischer Patientinnen und



Patienten mit erwachsenen Patientinnen und Patienten anhand der vorgelegten Informationen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Remdesivir.

Tabelle 3: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 <sup>b, c</sup> und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante Sars-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low-Flow-Sauerstofftherapie oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn).

Die Bewertung von Remdesivir bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg in diesem Anwendungsgebiet wurde bereits durchgeführt (siehe Dossierbewertung A21-38 [2] sowie Beschluss [3] und Tragende Gründe [4] des G-BA).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 <sup>b, c</sup> und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante Sars-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU bearbeitet in seinem Dossier außerdem die Fragestellung der Kinder und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln. Diese Fragestellung ist Bestandteil der Nutzenbewertung A22-112 [5] und dieser Teil des Dokuments wird dort bewertet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Remdesivir (Stand zum 29.08.2022)
- bibliografische Recherche zu Remdesivir (letzte Suche am 29.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Remdesivir (letzte Suche am 29.08.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Remdesivir (letzte Suche am 29.08.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Remdesivir (letzte Suche am 02.11.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche identifiziert, stellt er aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz die nicht randomisierte einarmige Studie GS5823 [6,7] dar. Eine systematische Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen hat der pU nicht durchgeführt. Zur Ableitung des Zusatznutzens strebt der pU eine Übertragung des im Verfahren zu A21-38 (siehe Abschnitt I 2) festgestellten Zusatznutzens von Erwachsenen auf das vorliegende Anwendungsgebiet an.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

#### I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten

##### Studie GS5823

Bei der Studie GS5823 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Studie, in die Patientinnen und Patienten im Alter von 0 Tagen bis  $< 18$  Jahren mit bestätigter Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-Type-2(SARS-CoV-2)-Infektion eingeschlossen wurden. Alle Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hospitalisiert und benötigten medizinische Versorgung wegen COVID-19. Der Einschluss erfolgte je nach Körpergewicht und Alter in insgesamt 8 verschiedene Kohorten. Der pU legt Daten zu insgesamt 53 Patientinnen und Patienten vor (aus Kohorte 1, 2, 3, 4 und 8), die

Remdesivir weitestgehend gemäß aktueller Fachinformation [8] verabreicht bekommen haben. Der pU legt in seinem Dossier für diese 53 Kinder und Jugendlichen ausschließlich deskriptive Ergebnisse (Veränderung von Baseline zu Tag 10 oder Studienende [Tag 28]) zu verschiedenen Endpunkten vor.

### **Weitere Überlegungen des pU zur Übertragbarkeit**

Der pU argumentiert, dass auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten zu Erwachsenen auf die pädiatrische Population auszugehen sei. Des Weiteren führt er an, dass unabhängig davon, dass der Verlauf von COVID-19 bei den meisten Kindern und Jugendlichen mild sei, es auch in dieser Population zu schweren Verläufen kommen kann und dann ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung im Hinblick auf Mortalität und Morbidität wie bei Erwachsenen zu erwarten sei. Vor diesem Hintergrund nimmt der pU an, dass der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen von Remdesivir für Erwachsene auf Basis der verfügbaren Studienergebnisse auf die Population der Kinder in diesem Anwendungsgebiet übertragen werden könne. Insgesamt beansprucht der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für die pädiatrische Patientenpopulation, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten**

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### **Auf Basis der Studie GS5823 keine Aussagen zum Zusatznutzen möglich**

Der pU legt die Ergebnisse der einarmigen Studie GS5823 vor. Die Ergebnisse aus der Studie GS5823 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zudem entsprechen mindestens 33 der 53 im Dossier des pU dargestellten Patientinnen und Patienten auf Grund ihres Alters und / oder Beatmungsstatus nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.

#### **Der vom pU angestrebte Evidenztransfer von Erwachsenen auf die pädiatrische Zielpopulation basiert ausschließlich auf Überlegungen ohne diese mit Daten zu stützen**

Unter bestimmten Umständen ist eine Übertragung von Ergebnissen von einer Population auf eine andere Population möglich, für die keine oder nur unzureichende Daten zur Verfügung stehen. Voraussetzung dafür ist unter anderem eine hinreichende Ähnlichkeit von Pathogenese und Krankheitsbild sowie Daten zur Intervention und der Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet, die vergleichbare Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zwischen den Populationen stützen.

Die Bewertung einer solchen Ähnlichkeit zwischen Erwachsenen und Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet ist anhand der Überlegungen des pU nicht möglich.

- Um die Möglichkeit einer Übertragbarkeit adäquat diskutieren zu können, wäre eine vergleichende Gegenüberstellung von Patientencharakteristika und Ergebnissen von Erwachsenen und Kindern notwendig. Eine Aufarbeitung der Vergleichbarkeit der in den verfügbaren Studien eingeschlossenen erwachsenen Patientinnen und Patienten hinsichtlich Patientencharakteristika sowie der Ergebnisse mit der pädiatrischen Zielpopulation der Studie GS5823 legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor.
- Vielmehr fehlt eine systematische Aufbereitung der Evidenz zu Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der pU legt weder für die zweckmäßige Vergleichstherapie noch für den Interventionsarm eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen vor.
- Ob der Verlauf von COVID-19 in Hinblick auf Mortalität und Morbidität in der pädiatrischen Zielpopulation vergleichbar zu dem von Erwachsenen ist, wird vom pU weder durch Literaturangaben noch sonstige Daten adressiert.
- Für Jugendliche wurde im Verfahren A21-38 (siehe Dossierbewertung A21-38 [2], Beschluss [3] und Tragende Gründe [4] des G-BA) bereits kein Zusatznutzen abgeleitet, da nicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen wurde.

### **Fazit**

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Zum einen sind die Ergebnisse aus der einarmigen Studie GS5823 allein nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Zum anderen basiert der vom pU angestrebte Evidenztransfer von Erwachsenen auf die pädiatrische Zielpopulation ausschließlich auf Überlegungen ohne diese mit Daten zu stützen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und eine Bewertung der Vergleichbarkeit pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit erwachsenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist anhand der vorgelegten Informationen nicht möglich.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 <sup>b, c</sup> und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.  c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante Sars-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.  d. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für pädiatrische Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 02.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 24.11.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-38\\_remdesivir\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-38_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Remdesivir (COVID-19,  $\geq 12$  Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr); Vom 16. September 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 24.11.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5021/2021-09-16\\_AM-RL-XII\\_Remdesivir\\_D-665\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5021/2021-09-16_AM-RL-XII_Remdesivir_D-665_BAnz.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Remdesivir (COVID-19,  $\geq 12$  Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr); Vom 16. September 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 24.11.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7846/2021-09-16\\_AM-RL-XII\\_Remdesivir\\_D-665\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7846/2021-09-16_AM-RL-XII_Remdesivir_D-665_TrG.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf,  $< 18$  Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. URL: Demnächst verfügbar: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/888/>.
6. Gilead Sciences. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Remdesivir (GS-5734) in Participants From Birth to  $< 18$  Years of Age With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (CARAVAN) [online]. 2020 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431453>.
7. Gilead Sciences. A Phase 2/3 Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Remdesivir (GS-5734) in Participants from Birth to  $< 18$  Years of Age with COVID-19 [online]. 2020 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=GS-US-540-5823>.
8. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Veklury (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September. 2022.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Remdesivir*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
remdesivir OR GS-5734 OR GS-441524

##### **2. EU Clinical Trials Register**

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
remdesivir* OR GS-5734 OR GS5734 OR (GS 5734) OR GS-441524 OR GS441524 OR (GS 441524)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
remdesivir OR GS-5734 OR GS5734 OR (GS 5734) OR GS-441524 OR GS441524 OR (GS 441524)

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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 $\geq 40$ kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von $\geq 4$ Wochen (mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg, aber $< 40$ kg)
<b>Tag 1</b> (Einmalige Startdosis)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>Ab Tag 2</b> (einmal täglich)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabelle 1-13: Dauer der Behandlung

	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von $\geq 40$ kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von $\geq 4$ Wochen (mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg, aber $< 40$ kg)
<b>Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen</b>	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.
<b>Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln</b>	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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.12
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.17</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Angenommene Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 0- bis 4-Jährigen bzw. bei 5- bis 11-Jährigen in Deutschland im Jahr 2023 .....	II.8
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.15

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
---	------



## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit 2019)
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HFO	High-Flow Oxygen (High-Flow-Sauerstofftherapie)
LFO	Low-Flow Oxygen (Low-Flow-Sauerstofftherapie)
NIV	non-invasive Ventilation (nicht invasive Beatmung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SpO <sub>2</sub>	periphere kapillare Sauerstoffsättigung

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers sowie in einer nachträglich vom pU zusätzlich vorgelegten Konkretisierung zur Berechnung der Patientenzahlen.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU beschreibt die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) nachvollziehbar und plausibel.

Bei der Zielpopulation, um die die Zulassung [1] von Remdesivir im vorliegenden Anwendungsgebiet nun erweitert wurde, handelt es sich um Kinder im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low-Flow-Sauerstofftherapie [LFO] oder High-Flow-Sauerstofftherapie [HFO] oder eine andere nicht invasive Beatmung [NIV] zu Therapiebeginn). Davon abweichend schränkt der pU die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg ein. Diese Einschränkung wird jedoch in der Bewertung in Abschnitt II 1.3.2 nicht adressiert, da sie nicht in der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt II 1.3.1) vorgenommen wurde.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

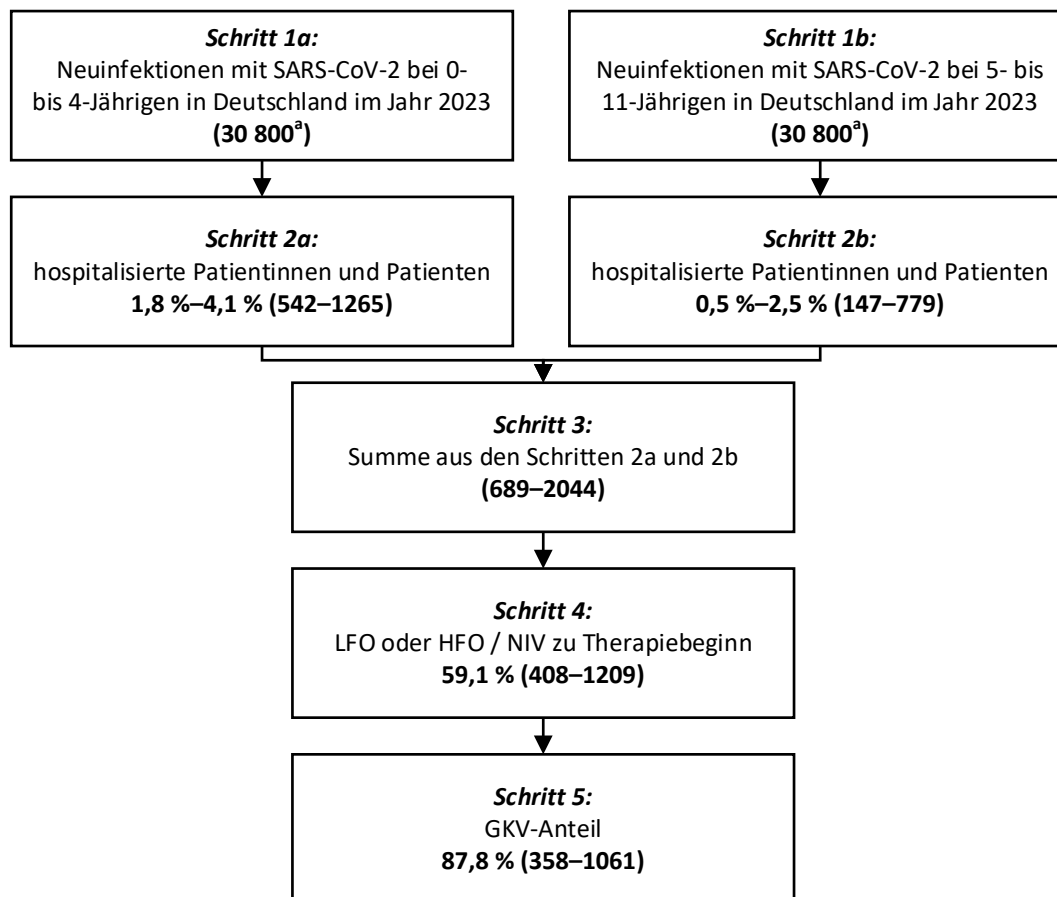
Dem pU zufolge besteht aufgrund der raschen weltweiten Ausbreitung von Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) mit teils gravierenden Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien, um ein Fortschreiten von COVID-19 zu einem schweren und / oder kritischen Verlauf zu verhindern. Dies betreffe insbesondere auch antivirale Therapien, um neben der Linderung der Akutsymptomatik durch eine Reduktion der Viruslast auch eine systemische (hyper-)inflammatorische Reaktion und insbesondere einen Alveolarschaden zu verhindern. Therapeutische Optionen seien für die hier relevante Patientenpopulation noch immer deutlich limitiert.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU hat zunächst in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) mit Stand 14.10.2022 angegeben, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht berechenbar sei. Mit Stand 15.11.2022 hat der pU eine Konkretisierung zur Berechnung der Patientenzahlen [2] übermittelt, auf die sich die folgenden Angaben beziehen.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### Schritte 1a und 1b: Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 0- bis 4-Jährigen bzw. bei 5- bis 11-Jährigen in Deutschland im Jahr 2023

Die Zielpopulation umfasst Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren (siehe Abschnitt II 1.1). Laut pU liegen jedoch keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten sich in der Altersgruppe von 0 bis 4 Wochen befinden. Vor diesem Hintergrund schätzt der pU die Anzahl aller Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 11 Jahren.

Der pU nimmt die in Tabelle 1 angegebenen Anzahlen an Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 0- bis 4-Jährigen bzw. bei 5- bis 11-Jährigen in Deutschland im Jahr 2023 an.

Tabelle 1: Angenommene Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 0- bis 4-Jährigen bzw. bei 5- bis 11-Jährigen in Deutschland im Jahr 2023

Monat	Neuinfektionen bei 0- bis 4-Jährigen <sup>a</sup>	Neuinfektionen bei 5- bis 11-Jährigen <sup>a</sup>
Januar	10 000	10 000
Februar	8000	8000
März	6000	6000
April	4000	4000
Mai	1500	1500
Juni	500	500
Juli	200	200
August	200	200
September	100	100
Oktober	100	100
November	100	100
Dezember	100	100

a. Annahmen des pU  
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

Summiert über alle Monate ergibt sich eine Anzahl von 30 800 (eigene Berechnung) Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 0- bis 4-Jährigen (Schritt 1a) und ebenfalls 30 800 (eigene Berechnung) Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 5- bis 11-Jährigen (Schritt 1b) in Deutschland im Jahr 2023.

### Schritte 2a und 2b: hospitalisierte Patientinnen und Patienten

Der pU nutzt die Hospitalisierungsrate in Verbindung mit einem Anteilswert für LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn (siehe Schritt 4) als Annäherung für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen.

Zur Schätzung der unteren und oberen Grenzen der Hospitalisierungsrate zieht der pU eine Auswertung des Robert Koch-Instituts (RKI) mit Datenstand 02.11.2022 [3] heran. Um einen aktuellen Bezug sicherzustellen, entnimmt der pU der Auswertung für die Kalenderwochen 18 bis 43 des Jahres 2022 die jeweilige Anzahl der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit COVID-19. Anschließend berechnet der pU je Kalenderwoche die zugehörige Hospitalisierungsrate, indem er die Anzahl der Hospitalisierungen bei 0- bis 4-Jährigen (Schritt 2a) bzw. bei 5- bis 14-Jährigen (Schritt 2b) durch die über alle Altersgruppen gebildete Summe der Hospitalisierungen teilt.

**Schritt 2a: hospitalisierte Patientinnen und Patienten von 0 bis 4 Jahren**

Die untere Grenze der Hospitalisierungsrate ergibt sich aus den Angaben des RKI zur Kalenderwoche 42 (254 Hospitalisierungen bei 0- bis 4-Jährigen, geteilt durch 14 436 Hospitalisierungen insgesamt [3], Ergebnis: 1,8 %).

Die obere Grenze der Hospitalisierungsrate ergibt sich aus den Angaben des RKI zur Kalenderwoche 24 (202 Hospitalisierungen bei 0- bis 4-Jährigen, geteilt durch 4918 Hospitalisierungen insgesamt [3], Ergebnis: 4,1 %).

Der pU multipliziert die untere und die obere Grenze mit dem Ergebnis aus Schritt 1a.

**Schritt 2b: hospitalisierte Patientinnen und Patienten von 5 bis 11 Jahren**

Die untere Grenze der Hospitalisierungsrate ergibt sich aus den Angaben des RKI zur Kalenderwoche 40 (68 Hospitalisierungen bei 5- bis 14-Jährigen, geteilt durch 14 218 Hospitalisierungen insgesamt [3], Ergebnis: 0,5 %).

Die obere Grenze der Hospitalisierungsrate ergibt sich aus den Angaben des RKI zur Kalenderwoche 19 (119 Hospitalisierungen bei 5- bis 14-Jährigen, geteilt durch 4707 Hospitalisierungen insgesamt [3], Ergebnis: 2,5 %).

Der pU multipliziert die untere und die obere Grenze mit dem Ergebnis aus Schritt 1b.

**Schritt 3: Summe aus den Schritten 2a und 2b**

Der pU summiert die Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b, um die Gesamtzahl der hospitalisierten Patientinnen und Patienten von 0 bis 11 Jahren zu schätzen.

**Schritt 4: LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn**

Der pU verweist auf sein voriges Dossier zu Remdesivir bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Modul 3 A mit Stand 31.03.2021 [4]). Darin hat der pU für den Anteil der hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf auf Ergebnisse der internationalen Studie ACTT-1 [5] verwiesen. Demnach und der Quelle zur Herleitung der Zielpopulation [6] zufolge benötigten bzw. erhielten 628 (59,1 %) der 1062 zwischen 21.02.2020 und 19.04.2020 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Baseline eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr bzw. eine HFO / NIV.

Der pU multipliziert den oben angegebenen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 3.

## **Schritt 5: GKV-Anteil**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [7,8] ermittelt der pU eine Anzahl von 358 bis 1061 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Insgesamt ist die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – wie der pU selbst angibt – mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert.

#### **Zu Schritten 1a und 1b: Neuinfektionen**

Der pU liefert keine Begründung für die von ihm angenommenen Anzahlen an Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 0- bis 11-Jährigen in Deutschland im Jahr 2023. Es ist dabei insbesondere unklar, weshalb der pU von einer stetigen Abnahme der Infektionszahlen – statt z. B. von saisonalen Zu- oder Abnahmen – und von gleichen Infektionszahlen für beide Altersgruppen ausgeht. Die Auswertungen des RKI [3] zeigen dagegen seit Januar 2022 pro Monat höhere Infektionszahlen bei 5- bis 11-Jährigen als bei 0- bis 4-Jährigen.

#### **Zu Schritten 2a und 2b: Hospitalisierungsrate**

Die Anzahl der Hospitalisierungen bei 5- bis 11-Jährigen liegt dem pU nicht vor. Stattdessen sind der Auswertung des RKI [3] die Anzahlen der Hospitalisierungen für 0- bis 4-Jährige, 5- bis 14-Jährige sowie höhere Altersgruppen zu entnehmen. Vor diesem Hintergrund veranschlagt der pU für 5- bis 11-Jährige die Hospitalisierungsrate von 5- bis 14-Jährigen. Dies ist mit Unsicherheit behaftet.

Des Weiteren ist das methodische Vorgehen des pU zur Berechnung der Hospitalisierungsrate nicht nachvollziehbar. Zur Anwendung der Hospitalisierungsrate auf die Ergebnisse aus den Schritten 1a und 1b sollte sie den Anteil der 0- bis 4-jährigen bzw. 5- bis 11-jährigen hospitalisierten Patientinnen und Patienten an der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten in diesen Altersgruppen (also unter zusätzlichem Einbezug der nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten) darstellen. Stattdessen berechnet der pU den Anteil 0- bis 4-jähriger bzw. 5- bis 14-jähriger hospitalisierter Patientinnen und Patienten an allen hospitalisierten Patientinnen und Patienten, sodass nicht hospitalisierte Patientinnen und Patienten in der Berechnung nicht berücksichtigt sind.

Darüber hinaus kann die künftige Hospitalisierungsrate insbesondere durch weitere Varianten von SARS-CoV-2 und deren Verbreitung abweichen.

#### **Zu Schritt 4: LFO oder HFO / NIV**

Es bestehen Unsicherheiten, die bereits in der Dossierbewertung zu Remdesivir bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, genannt wurden [9]. Insbesondere wurden in die Studie ACTT-1 nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens 1 der folgenden Charakteristika aufwiesen [5]:

- radiologisch nachweisbare Infiltration in bildgebenden Verfahren
- periphere kapillare Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ )  $\leq 94$  % bei Raumluft
- zusätzlicher Sauerstoff benötigt
- mechanische Beatmung benötigt

Das Vorgehen des pU impliziert, dass alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 der oben genannten Kriterien erfüllen, eine Pneumonie aufweisen, und dass dies auf alle Patientinnen und Patienten aus den Schritten 2a und 2b zutrifft. Hieraus entsteht Unsicherheit.

Zusätzlich ist die Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext insbesondere wegen der inzwischen veränderten Immunisierung der Bevölkerung sowie Verbreitung abweichender Varianten von SARS-CoV-2 unklar.

Darüber hinaus wurden in die Studie ACTT-1 [5] ausschließlich Erwachsene eingeschlossen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf pädiatrische Patientinnen und Patienten ist unklar.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU nimmt für die Jahre 2024 bis 2028 jeweils eine Anzahl von 1200 Patientinnen und Patienten an. In seiner Konkretisierung zur Berechnung der Patientenzahlen gibt der pU an, dass sich diese Anzahl auf die Zielpopulation bezieht. Davon abweichend ist der Quelle zur Herleitung der Zielpopulation [6] zu entnehmen, dass sich die Anzahl auf Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 0- bis 11-Jährigen in Deutschland – ohne weitere Einschränkung auf die Zielpopulation – bezieht. Eine Begründung für diese vom pU angenommene Anzahl an Neuinfektionen liegt nicht vor.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Remdesivir	Kinder im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	358–1061	<p>Die Angabe des pU ist aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es liegt keine Begründung für die angenommene Anzahl an Neuinfektionen vor.</li> <li>▪ Die Berechnung der Hospitalisierungsrate ist methodisch nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus bezieht sie sich auf Daten zu Patientinnen und Patienten einer abweichenden Altersgruppe.</li> <li>▪ Bei den Daten zur erforderlichen Sauerstoffzufuhr erfolgte keine Beschränkung auf pädiatrische Patientinnen und Patienten. Zusätzlich wurde in den zugrunde liegenden Daten die inzwischen veränderte Immunisierung der Bevölkerung sowie Verbreitung abweichender Varianten von SARS-CoV-2 nicht berücksichtigt.</li> </ul>
<p>a. Angabe des pU</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>			



## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA führt aus, dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen sind.

Laut pU können auch Patientinnen und Patienten unter Remdesivir-Behandlung unterstützende symptomatische Therapien bekommen. Dies ist plausibel.

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.3. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Anzahl der Behandlungen, den Verbrauch und die Arzneimittelkosten als patientenindividuell unterschiedlich ausweist. Dies ist plausibel.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Der pU schränkt die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg ein. Für diese Patientinnen und Patienten entsprechen die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Remdesivir pro Behandlung der Fachinformation [1]. Demnach sollte für diese Patientinnen und Patienten die Behandlungsdauer bis zu insgesamt 10 Tage betragen – ohne Angabe einer unteren Grenze der Behandlungsdauer.

Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg beträgt die Behandlungsdauer mindestens 5 Tage [1]. Diese Behandlungsdauer ist in der Spanne für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg enthalten (siehe vorigen Absatz) und somit implizit in den weiteren Berechnungen berücksichtigt.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Remdesivir entsprechen der Fachinformation [1] unter Berücksichtigung von Verwurf und Haltbarkeit. Demnach entsteht pro Patientin bzw. Patient und pro Behandlung ein Verbrauch von 1 bis 11 Durchstechflaschen.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt an, dass Remdesivir ein Klinikprodukt sei. Er geht davon aus, dass Remdesivir ausschließlich (teil-)stationär eingesetzt werde, ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Remdesivir geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2022 wieder. Pro 100 mg-Durchstechflasche Remdesivir setzt der pU Kosten in Höhe von 410,55 € an (Direktbezug: Herstellerabgabepreis in Höhe von 345,00 € zzgl. 19 % Mehrwertsteuer).

Remdesivir ist in der Liste „Übersicht zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel ohne Impfstoffe“ [10] aufgeführt. Wird Remdesivir vollständig oder teilweise aus der zentralen Beschaffung bezogen, so entstehen der GKV entsprechend geringere Kosten.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da seiner Ansicht nach keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Zudem weist der pU darauf hin, dass bei einer stationären Behandlung anfallende Kosten über eine diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) abgerechnet werden. Dies ist plausibel.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Remdesivir Jahrestherapiekosten in Höhe von 410,55 € bis 4516,05 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr bei Direktbezug plausibel sind. Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Remdesivir	Kinder im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine	410,55–4516,05	0	0	410,55–4516,05	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr für Remdesivir bei Direktbezug plausibel <sup>b</sup> . Zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weist der pU darauf hin, dass bei einer stationären Behandlung anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden. Dies ist plausibel.
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	patientenindividuell unterschiedlich	0	0	patientenindividuell unterschiedlich	Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU. Zwar beziehen sie sich auf Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg. Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg entstehen jedoch Kosten, die nicht außerhalb der vom pU angegebenen Spanne liegen.</p> <p>b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Kosten für unterstützende Maßnahmen auch bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels anfallen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen. Des Weiteren beschreibt der pU die in Studien berichteten Therapieabbruchraten. Ferner geht er davon aus, dass ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie Remdesivir im deutschen Versorgungskontext ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär eingesetzt werden wird.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Veklury (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September. 2022.
2. Gilead Sciences. Remdesivir (Veklury); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,  $\geq 4$  Wochen -  $< 12$  Jahre). [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/891/#dossier>].
3. Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median. Klinische Aspekte. 2. November [online]. 2022 [Zugriff: 29.12.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Daten/Klinische\\_Aspekte.html;jsessionid=09ED68460E91E9FEF76BFEDF19D6DFD1.internet072?nn=2386228](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html;jsessionid=09ED68460E91E9FEF76BFEDF19D6DFD1.internet072?nn=2386228).
4. Gilead Sciences. Remdesivir (Veklury); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; (COVID-19,  $\geq 12$  Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr) [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/671/#dossier>.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med 2020; 383(19): 1813-1826. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
6. Gilead Sciences. Herleitung der Zielpopulation. 2022.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; KF22Bund; Stand: Juni [online]. 2022 [Zugriff: 29.12.2022]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).
8. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau für 2021. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2021&v=2&o=2015>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-38\\_remdesivir\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-38_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

10. Robert Koch-Institut. Übersicht zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel ohne Impfstoffe [online]. 2022 [Zugriff: 18.11.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Therapie/Uebersicht-COVID-19-Arzneimittel.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Uebersicht-COVID-19-Arzneimittel.pdf? blob=publicationFile).