

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Remdesivir (Veklury®)

Gilead Sciences GmbH

*Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019
(COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (im Alter von
4 Wochen bis <18 Jahren) – Konkretisierung zur
Berechnung der Patientenzahlen*

Nachgereichte Angaben zu den am
14 Oktober 2022
eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

Stand: 15.11.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Konkretisierung zur Berechnung der Patientenzahlen	5
3.1 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	5
3.1.1 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	5
3.1.2 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	8
3.1.3 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.1.4 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.5 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	16
3.2.1 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Angenommene Entwicklung der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 über fünf Jahre.....	8
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	9
Tabelle 3-3: GKV-Patienten in der Zielpopulation für RDV	12
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	13
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 3-6: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IU	International Unit
MW	Meldewoche
RDV	Remdesivir
RKI	Robert Koch-Institut
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SGB	Sozialgesetzbuch
STAKOB	Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger
STIKO	Ständige Impfkommission
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

3 Konkretisierung zur Berechnung der Patientenzahlen

3.1 Modul 3 – allgemeine Informationen

3.1.1 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Robert Koch-Institut (RKI) als Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit ist im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) beauftragt, die ihm übermittelten Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu sammeln und unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Dem Gesundheitsamt wird gemäß § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe t des IfSG der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod in Bezug auf COVID-19 sowie gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 44a IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von SARS-CoV-2, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet [1]. COVID-19-Meldungen, die der Falldefinition des RKI entsprechen, werden an das RKI weitergeleitet. Ein COVID-19-Fall ist dabei definiert als ein klinisches Bild von COVID-19 mit epidemiologischer oder labordiagnostischer Bestätigung oder als labordiagnostisch nachgewiesene Infektion bei nicht erfülltem oder nicht bekanntem klinischem Bild [1]. In Veröffentlichungen des RKI, die nicht nach Falldefinitions-kategorien differenzieren, werden nur Fälle gezählt, bei denen der labordiagnostische Nachweis mittels Nukleinsäure-Nachweis oder Erregerisolierung erfolgt ist. Aufgrund der zwischenzeitlich geänderten Vorgaben, beispielweise hinsichtlich der Entisolierung und insbesondere auch der Aufhebung der Testpflicht an Schulen und Kindertagesstätten, aber auch der mittlerweile weitgehend gelockerten Reiserestriktionen in Bezug auf Testvorgaben, ist davon auszugehen, dass maximal in den Situationen, in denen ein Nukleinsäure-Nachweis notwendig ist, dieser auch tatsächlich durchgeführt wird. Das führt dazu, dass die vom RKI berichteten Daten naturgemäß eine deutliche Unterschätzung in nicht bekanntem Ausmaß darstellen. Erschwerend kommt hinzu, dass die Anzahl der gemeldeten COVID-19-Fälle von weiteren Faktoren wie der Aus-, respektive Überlastung der zuständigen Melde- und Gesundheitsbehörden sowie auch der Verfügbarkeit von (insbesondere auch kostenlosen) Testmöglichkeiten deutlich beeinflusst wird. Des Weiteren werden naturgemäß auch die asymptomatischen Infektionen nicht erfasst und führen weiterhin zu einer deutlichen Unterschätzung der Infektionszahlen. Insbesondere in der hier relevanten Population der Kinder und Jugendlichen verläuft COVID-19 nach bisherigen Erkenntnissen meist mild und selbstlimitierend, hinzu kommt eine Anzahl an asymptomatischen Infektionen [2]. Es muss daher von einer deutlichen Untererfassung der tatsächlichen Infektionszahlen bei Kindern und Jugendlichen ausgegangen werden.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland wurden in den beiden bisherigen Verfahren zu RDV primär die Angaben des RKI (Tages- und Wochenberichte) herangezogen. Auf dieser Basis war es Annahmen-basiert grundsätzlich möglich, eine Patientenzahl in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) rechnerisch abzuschätzen und den Pandemie-immanenten Unsicherheiten über eine Spanne Rechnung zu tragen [3, 4]. Zwischenzeitlich ist davon auszugehen, dass die Unsicherheiten bei den zu treffenden Annahmen so ausgeprägt sind, dass jeder Versuch einer Schätzung grundsätzlich in Frage zu stellen ist. Einen Faktor im Hinblick auf diese Unsicherheiten stellen die verschiedenen Virusvarianten dar, die sich hinsichtlich ihrer Pathogenität, aber auch hinsichtlich ihrer Infektiosität und Virulenz unterscheiden, so dass die Art der Variante damit einen maßgeblichen Einfluss auch auf die Entwicklung der Patientenzahlen hat. Eine Voraussage der zukünftigen Varianten, respektive des Profils zukünftiger Varianten ist jedoch unmöglich. Insbesondere Mutationen des Spike-Proteins können sich auf die Wirksamkeit der impf-induzierten Immunantwort auswirken und die Replikationsfähigkeit und Virusinfektiosität beeinflussen. Zufällige genetische Variationen im Spike-Gen können die Virustransmission positiv (Immun-Escape, Infektiosität – kann zu einer erhöhten Zahl schwererer Krankheitsverläufe führen) oder negativ (beispielsweise reduzierte Trimer-Stabilität) beeinflussen. Bei dieser Evolution des Spike-Proteins handelt es sich um einen dynamischen Prozess, bei dem letztendlich die Virustransmissibilität den bestimmenden Selektionsfaktor darstellt. Demgemäß lässt sich auch das Risiko für die künftige Entstehung neuer, besorgniserregender Spike-Varianten nicht präzise quantifizieren [5]. Generell wird davon ausgegangen, dass eine hohe Zahl an Infektionen (bei Menschen und Tieren) die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung neuartiger Varianten, respektive Rekombinanten erhöht, begünstigt durch chronisch-persistierende Infektionen (beispielsweise in immundefizienten Wirten). Übertragung und Virulenz sind für SARS-CoV-2 entkoppelt, denn die Transmission erfolgt lange bevor schwere oder tödliche Folgen auftreten. Dementsprechend lässt sich auch nicht mit Gewissheit vorhersagen, ob zukünftige Varianten mehr oder weniger virulent sein werden als die derzeit vorherrschenden Omikron-Varianten [5].

Einen weiteren großen Einfluss auf die Entwicklung der Pandemie haben die kontakt- und/oder risikoreduzierenden Maßnahmen. Neben dem individuellen Verhalten im Hinblick auf die Reduktion des Infektionsrisikos und der Infektionsausbreitung im Rahmen von nationalen verpflichtenden kontakt- und/oder risikoreduzierenden Maßnahmen zählen dazu auch nationale und internationale Reiserestriktionen, die nachweislich einen erheblichen Einfluss insbesondere auch auf die Entwicklung der Inzidenz haben. Zukünftige Maßnahmen auf nationaler oder internationaler Ebene sind jedoch nur bedingt, respektive nicht vorhersagbar.

In Anbetracht der Unsicherheiten der jeweiligen Annäherungen an die Ermittlung der Zielpopulation stellen die Zahlen grundsätzlich eine Momentaufnahme dar und können sowohl eine deutliche Überschätzung als auch eine deutliche Unterschätzung darstellen.

In den Meldewochen (MW) 34 und 35 waren in Deutschland in der Altersgruppe der 0-11-Jährigen 14.874 und 11.872 COVID-19-Fälle gemeldet, in der Altersgruppe der 12-17-Jährigen 11.748 und 9.498 Fälle [6]. Angaben dazu, wie viele dieser Patienten im Alter

bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegen nicht vor. Auch können die Annahmen, die für die entsprechende Population der Erwachsenen auf Basis der Hospitalisierungsrate zur Berechnung der Zielpopulation getroffen wurden [4], in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Angaben zu hospitalisierten Kindern und Jugendlichen nicht auf die hier relevante Population übernommen werden. Zur Hospitalisierung liegen Angaben zu den Altersgruppen 0-4, 5-14 und 15-34 Jahre vor. Hier waren in MW 35 in der jeweiligen Altersgruppe 131, 42 und 292 hospitalisierte Fälle gemeldet, insgesamt 465 Fälle (inklusive der Gruppe der 18-34-Jährigen, die für das vorliegende Dossier nicht relevant ist) [7]. Es wird entsprechend im Hinblick auf hospitalisierte Kinder und Jugendliche von einer Anzahl von weit unter 500 Patienten ausgegangen. Getrennte Angaben im Hinblick auf eine Hospitalisierung zu den hier relevanten Populationen im Alter von 4 Wochen bis <12 Jahren und im Alter von 12 bis <18 Jahren liegen nicht vor. Für die pädiatrischen Patienten im Alter von 4 Wochen bis <12 Jahren mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), liegen des Weiteren keine Angaben zu dem entsprechenden Sauerstoffbedarf vor. Auch für diese Population können die Annahmen, die für die entsprechende Population der Erwachsenen auf Basis der Hospitalisierungsrate zur Berechnung der Zielpopulation getroffen wurden [3], in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Angaben zu hospitalisierten Kindern und Jugendlichen nicht auf die hier relevante Population übernommen werden.

Im Hinblick auf die Hospitalisierung ist zu berücksichtigen, dass für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren die COVID-19-Impfung (inklusive Auffrischung der Impfung) generell empfohlen wird, bei erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung gemäß bestehender STIKO-Empfehlung wird eine weitere Auffrischungsimpfung empfohlen. Für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren ist die COVID-19-Impfung (inklusive zweimaliger Auffrischungsimpfung) dann empfohlen, wenn aufgrund von Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf gegeben ist. Wenn Kontaktpersonen ein Risiko für einen schweren Verlauf haben und selbst nicht geimpft werden können oder der begründete Verdacht auf einen nicht ausreichenden Schutz nach Impfung besteht, wird eine Grundimmunisierung mit zwei Impfungen empfohlen. Eine einzelne Impfstoffdosis wird allen anderen 5-11-Jährigen empfohlen, eine Grundimmunisierung ist auf individuellen Wunsch von Kindern oder Eltern möglich [8]. Grundsätzlich bietet die Impfung auch bei der Omikron-Variante nach wie vor einen guten Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisierung durch COVID-19 [9] und bei steigenden Impfquoten in den hier relevanten Populationen ist mit einer sinkenden Hospitalisierungsrate zu rechnen. Inwieweit die Impfstoffe im Falle einer neuen SARS-CoV-2-Variante schützen, kann nicht vorhergesagt werden.

Bei allen Angaben handelt es sich, wie ausgeführt, nur um eine Momentaufnahme und es kann keine gesicherte Aussage zur weiteren Entwicklung dieser Zahlen gemacht werden.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Gefährdung der Gesundheit durch COVID-19 wird vom RKI für die Bevölkerung in Deutschland insgesamt als hoch eingeschätzt [10]. Aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten können im Rahmen der COVID-19-Pandemie auf Basis der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 weder belastbare Aussagen zu den jeweiligen Zielpopulationen noch zu deren künftiger Entwicklung getroffen werden. Alle Annahmen sind reine Vermutungen [11].

Tabelle 3-1: Angenommene Entwicklung der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 über fünf Jahre

Jahr	Neuinfektionen mit SARS-CoV-2	
	Pädiatrische Patienten (≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre/ ≥ 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 (< 18 Jahre/ ≥ 40 kg) die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln
2024	1.200	1.200
2025	1.200	1.200
2026	1.200	1.200
2027	1.200	1.200
2028	1.200	1.200

CoV=Coronavirus, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome

3.1.2 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Die Zielpopulationen für RDV im vorliegenden Dossier sind:

- Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahre 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.

Aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten können im Rahmen der COVID-19-Pandemie auf Basis der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 weder belastbare Aussagen zu den jeweiligen Zielpopulationen noch zu deren künftiger Entwicklung getroffen werden. Ungeachtet dessen wird ein Versuch unternommen, eine Annäherung an die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu errechnen. Hierfür wurde die Anzahl der SARS-CoV-2-Infektionen in der Altersgruppe der 0-17-Jährigen bei RKI abgefragt [6]. Angaben dazu, wie viele dieser Patienten sich in der Altersgruppe von 0 bis 4 Wochen befinden, liegen nicht vor.

Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele der Patienten im Alter von 4 Wochen bis <12 Jahren eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen. Zur weiteren Berechnung der Zielpopulation wurden für diese Population die gleichen Annahmen wie für die entsprechende Population der Erwachsenen auf Basis der Hospitalisierungsrate vorgenommen und es wird davon ausgegangen, dass 59% der hospitalisierten Patienten einen Sauerstoffbedarf haben (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) [3]. Es liegen ebenfalls keine Angaben dazu vor, wie viele der Patienten im Alter bis <18 Jahren ein Körpergewicht von mindestens 40 kg aufweisen. Es wird von den durchschnittlichen Körpermaßen eines Patienten gemäß des Angaben des Statistischen Bundesamtes in Abhängigkeit des Alters ausgegangen, nach denen ein durchschnittliches Körpergewicht von 42,1 kg ab einem Alter von 11 Jahren anzusetzen ist [12]. Des Weiteren liegen kein Angaben dazu vor, wie viele dieser Patienten im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Aus diesem Grund wurden auch hier zur weiteren Berechnung der Zielpopulation die gleichen Annahmen wie für die entsprechende Population der Erwachsenen auf Basis der Hospitalisierungsrate herangezogen und es wird davon ausgegangen, dass 79% der hospitalisierten Patienten ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Des Weiteren wird angenommen, dass diese auf Basis der Hospitalisierungsraten ermittelte Anzahl an Patienten einem Anteil von 7,6% der Patienten in der Zielpopulation entspricht [4].

Zur weiteren Berechnung wurde die Hospitalisierungsrate in den Altersgruppen 0-4, 5-14¹ und 15-17 Jahre² auf Basis der Raten der letzten sechs Monate errechnet, um einen aktuellen Bezug sicher zu stellen und auch die Impfgeschehen besser abzubilden. Für die Bildung einer Spanne wurde der in diesem Zeitraum jeweils niedrigste und höchste Wert der Hospitalisierungsrate herangezogen [11, 13].

Legt man 73.294.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2021 (Stand Juni 2022) gesetzlich krankenversichert waren [14], und eine Bevölkerungszahl von 83.500.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2021 zugrunde [15], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,8% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

Entsprechend ergibt sich eine theoretische Zielpopulation für RDV auf Basis folgender Parameter – an dieser Stelle sei nochmals betont, dass alle Annahmen und die jeweiligen Annäherungen an die Zielpopulation mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind, die bereits beschrieben wurden.

¹ Da zur Hospitalisierung nur Angaben zu den Altersgruppen 0-4 und 5-14 Jahre vorliegen, wurden für die Gruppe der 5-11-Jährigen, die zur Zielpopulation gehören, die Hospitalisierungsraten der 12-14-Jährigen, die für das vorliegende Dossier nicht relevant sind, mit in die Berechnungen einbezogen. Daher kann von einer Überschätzung der Hospitalisierungsraten ausgegangen werden. Als Basis zur Berechnung werden die gemeldeten COVID-19-Fälle im Alter von 0-4 und 5-11 Jahren herangezogen.

² Da zur Hospitalisierung nur Angaben zu den Altersgruppen 5-14 und 15-34 Jahre vorliegen, wurde für die Gruppe der 15-17-Jährigen, die zur Zielpopulation gehören, die gleiche Hospitalisierungsrate wie für die 5-14-Jährigen angenommen, um die Gruppe der 18-34-Jährigen, die für das vorliegende Dossier nicht relevant ist, nicht in die Berechnungen einzubeziehen. Aus den bisherigen Erfahrungen mit COVID-19 ist es plausibel, dass 15-17-Jährige hinsichtlich des Risikos einer möglichen Infektion mit Hospitalisierung mit 5-14-Jährigen vergleichbar sind. Innerhalb der Gruppe der 5-14-Jährigen wird von einem vergleichbaren Infektions- und Hospitalisierungsrisiko ausgegangen. Als Basis zur Berechnung werden die gemeldeten COVID-19-Fälle im Alter von 11-14 und 15-17 Jahren herangezogen.

Tabelle 3-3: GKV-Patienten in der Zielpopulation für RDV

Geschätzte Zielpopulation (1. Januar 2023-31. Dezember 2023)^a	
Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahre 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)	
• Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 ^a (1,8%-4,1%/0,5%-2,5%) ^b	689-2.044 ^b
• Davon mit Sauerstoffbedarf in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn (59%)	408-1.209
• Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (87,8%)	358-1.061
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	
• Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 ^a (0,5-2,5%)	295-1.557
• Davon anteilig Patienten mit Risikofaktoren (79%)	233-1.230
• Patienten mit Risikofaktoren, die diagnostiziert werden ^c	3.063-16.188
• Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (87,8%)	2.688-14.210
a: Basierend auf der Schätzung der Neuinfektionen pro Monat für den Zeitraum von 1. Januar 2023-31. Dezember 2023 [11]. b: Jeweilige Summe der minimalen Hospitalisierungsraten (1,8%/0,5%) sowie der maximalen Hospitalisierungsraten (4,1%/2,5%) der 0-4-Jährigen und der 5-14-Jährigen. c: Annahme: 7,6% der Patienten mit Risikofaktoren, respektive der Zielpopulation werden hospitalisiert. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung	

In Anbetracht der Unsicherheiten der jeweiligen Annäherungen an die Ermittlung der Zielpopulation stellen die Zahlen grundsätzlich eine Momentaufnahme dar und können sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung darstellen. Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die Hospitalisierungsrate, die sich je nach aktuellem Infektionsgeschehen entsprechend ändert.

3.1.3 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
RDV	Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahre 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)	Nicht quantifizierbar	358-1.061
	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	Nicht quantifizierbar	2.688-14.210
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.1.1 angegeben) heran.

Aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten können im Rahmen der COVID-19-Pandemie auf Basis der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 weder belastbare Aussagen zu den jeweiligen Zielpopulationen noch zu deren künftiger Entwicklung getroffen werden.

Hospitalisierte pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahre 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) können gemäß Zulassung eine Therapie mit RDV beginnen; des Weiteren 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. Somit wird für alle Patienten in der Zielpopulation ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht.

3.1.4 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der

Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Erkrankung und Epidemiologie der COVID-19 in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zur COVID-19 in Deutschland. Zu berücksichtigen ist, dass es aufgrund der Dynamik der derzeitigen Lage zu kontinuierlichen Aktualisierungen der herangezogenen Informationsquellen (RKI, STAKOB, etc.) kommt. Folglich kann es zum Zeitpunkt der Bewertung bereits wieder aktuellere, respektive zusätzliche Informationen geben. Die dargelegten Angaben zur COVID-19 wurden so aktuell wie möglich gehalten. Darüber hinaus wurde ausgewählte Literatur berücksichtigt.

3.1.5 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.4 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Robert Koch-Institut. Falldefinition Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2), Stand: 23. Dezember 2020.
- [2] Tenenbaum T, Hufnagel M, Knuf M, Kobbe R, Neubert J, Renk H, et al. Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 – Update Februar 2022.
- [3] Gilead Sciences GmbH. Remdesivir (Veklury®). Modul 3A. COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche

- Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). 31. März 2021.
- [4] Gilead Sciences GmbH. Remdesivir (Veklury®). Modul 3A. Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. 14. Januar 2022.
- [5] Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. Stand: 15. Juli 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html (aufgerufen am: 31. August 2022).
- [6] Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – Gemeldete COVID-19-Infektionen in Deutschland. 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_inhalt.html (aufgerufen am: 10. November 2022).
- [7] 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. 7. September 2022.
- [8] Robert Koch-Institut. Impfung bei Kindern und Jugendlichen. Stand: 18. August 2022. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Impfung_Kinder_Jugendliche.html (aufgerufen am: 3. September 2022).
- [9] Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 1. September 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
- [10] Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 29. Juni 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html (aufgerufen am: 31. August 2022).
- [11] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation 2022.
- [12] Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=18769789&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid= (aufgerufen am: 16. August 2022).
- [13] 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 2022.
- [14] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF22Bund. Stand: Juni 2022.
- [15] Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau für 2021. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2). 2022. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2021&v=2&o=2015> (aufgerufen am: 9. August 2022).

3.2 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Tabelle 3-5: 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)	358-1.061
	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	2.688-14.210

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3-6: 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	358-1.061
	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	2.688-14.210
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung				