



## (21439) VEKLURY, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

### Erweiterung der Limitierung von VEKLURY per 01. Dezember 2023

#### 1 Zulassung Swissmedic

VEKLURY wurde von Swissmedic für die stationäre Anwendung bei Erwachsenen per 25. November 2020 zugelassen. Per 05. April 2023 waren folgende Indikationen zugelassen:

„VEKLURY wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus Krankheit 2019 (COVID 19) bei

- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder andere nicht-invasive Beatmung zu Beginn der Behandlung)
- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.“

Die Erweiterung der Limitierung bezieht sich auf die am 05. April 2023 zugelassene Indikation der stationären und ambulanten Therapie bei pädiatrischen Patienten.

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Abkürzungen / Begriffe

AB	Antikörper	IL-6R	Interleukin-6 Rezeptor
ALT	Alanin aminotransferase	JAK	Januskinase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	mAB	Monoklonaler Antikörper
AST	Aspartat aminotransferase	RDV	Remdesivir
BMI	Bodymassindex	SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus typ 2
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	SSI	Swiss Society for Infectious Diseases
DAA	Direct antiviral agents	ULN	Upper limit of normal
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung	VOC	Variant of concern

COVID-19 weist 3 überlappende Stadien auf, die mit unterschiedlichen klinischen Befunden, dem Ansprechen auf die Therapie und dem klinischen Ergebnis korrespondieren. Das frühe Infektionsstadium (6-10 Tage nach Infektion) zeichnet sich durch eine hohe Virusreplikation und meist milden Symptomen aus. Im 2. Stadium ist eine Lungenbeteiligung mit oder ohne Hypoxie und einer Pneumonie ersichtlich. In diesen beiden Stadien haben antivirale Therapien einen potentiellen Nutzen.

Das 3. Stadium, welches sich bei einer Minderheit der Patienten entwickelt, ist durch eine stark dysregulierte Immunantwort mit einem ARDS-ähnlichen Syndrom und Multiorganerkrankungen gekennzeichnet.

In den meisten Fällen (~80 %) äußert sich COVID-19 als eine leichte bis mittelschwere, selbstbegrenzte akute Atemwegserkrankung mit Fieber, Husten und Kurzatmigkeit. Etwa 15 % der Erwachsenen mit COVID-19 entwickeln jedoch eine schwere Lungenentzündung, die eine Behandlung mit zusätzlichem Sauerstoff erfordert, und bei weiteren 5 % der Erwachsenen mit COVID-19 kommt es zu einer kritischen Erkrankung mit hypoxämischem Atemversagen, akutem Atemnotsyndrom und Multiorganversagen, die möglicherweise eine Sauerstoffunterstützung durch ein Beatmungsgerät über mehrere Wochen erfordert. Komorbiditäten wie Diabetes, Bluthochdruck, Übergewicht, Alter etc. erhöhen das Risiko eines schwereren Verlaufs der Erkrankung.

In der Schweiz ist aktuell die Omikron-Untervariante XBB zu 100% vorherrschend in den Virusgenomsequenzierungen von hospitalisierten Fällen (Stand 24. Oktober 2023). Im Zeitraum Januar 2020 bis Mai 2023 wurden über 4.4 Millionen laborbestätigte Fälle von Covid-19 diagnostiziert und ungefähr 14'000 Todesfälle bis am 01. Januar 2023 registriert. Von insgesamt 4.4 Millionen bestätigten Fällen mussten etwa 66'000 hospitalisiert werden (~1.5%). Von Dez 2021 bis Mai 2023 (Omikron) wurden ca. 3.4 Mio. laborbestätigte Fälle gemeldet, wovon ca. 30'000 hospitalisiert wurden (0.9%). Von Januar bis April 2023 wurde bei einer relativ konstanten laborbestätigten Neuinfektionsrate von 1000-2000 pro 14 Tage eine Hospitalisierungsrate von ca. 10% gemeldet. Im Mai 2023 wurden bei ~1'600 Neuinfektionen ca. 5% hospitalisiert.

Im Jahr 2022 waren gem. BAG Dashboard im Schnitt ca. die Hälfte der mit COVID-19 verbundenen Hospitalisationen aufgrund einer Covid-19-Infektion. Die andere Hälfte wurde aus anderen oder unbekanntem Gründen hospitalisiert und vor Ort positiv getestet.

### **Wirkmechanismus<sup>1</sup>**

*Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Prodrug, das in Wirtszellen metabolisiert wird, um den pharmakologisch aktiven Nukleosid-Triphosphat-Metaboliten zu bilden. Remdesivir-Triphosphat wirkt als ein Analogon von Adenosin-Triphosphat (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in entstehende RNA-Ketten durch die SARS-CoV-2-RNA-abhängige RNA-Polymerase, was zu einer verzögerten Kettenterminierung während der Replikation der viralen RNA führt. Als weiterer Mechanismus kann Remdesivir-Triphosphat ausserdem die Synthese der viralen RNA hemmen, nachdem es mittels eines Überlesens (Read-Through) durch die virale Polymerase, das bei Vorhandensein höherer Nukleotidkonzentrationen auftreten kann, in die virale Template-RNA eingebracht wurde. Wenn das Remdesivir-Nukleotid in der viralen Template-RNA vorhanden ist, wird die Effizienz des Einbringens des komplementären natürlichen Nukleotids eingeschränkt, wodurch die Synthese der viralen RNA gehemmt wird.*

### **Standard of Care**

Die antivirale Therapie der COVID-19 Erkrankung besteht je nach zugrundeliegender Mutation des Virus aus monoklonalen Antikörpern (mkAK) oder direkt antiviral agierenden Wirkstoffen (DAA). Die Wirksamkeit von mkAK wie Casirivimab/Imdevimab (RONAPREVE), Sotrovimab (XEVUDY) oder Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD) werden durch Mutationen des Spike-Proteins beeinflusst und sind bei der aktuellen Virusvarianten nur noch teilweise wirksam. Dementsprechend sind diese therapeutische mkAK aufgrund des aktuellen Wissensstandes in der Schweiz nicht empfohlen. In sehr seltenen und spezifischen Situationen können sie jedoch von den Spezialisten in Betracht gezogen werden. Aufgrund der anderen Wirkungsweise der DAA wie Remdesivir (RDV, VEKLURY) oder Nirmatrelvir/Ritonavir (PAXLOVID) wird davon ausgegangen, dass diese Ihre Aktivität bei den verschiedenen Mutationen beibehalten. Antivirale Therapien und Prophylaxen wurden mit dem Auftreten von Resistenzen in Verbindung gebracht.<sup>2</sup>

Die Wirksamkeit antiviraler Mittel kann unterschiedlich sein, je nachdem, ob ein Patient früh oder spät im Verlauf von COVID-19 (d. h. während der viralen Pathogenese oder nach immunpathologischen

<sup>1</sup> nach Fachinformation zu VEKLURY, Stand 05.04.2023

<sup>2</sup> Empfehlung der SSI zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen, 26. Mai 2023

Manifestationen) auftritt.<sup>3</sup> Obwohl die Forschung zu COVID-19 weiter voranschreitet, ist davon auszugehen, dass die Wirkung antiviraler Mittel wie RDV zu Beginn des Verlaufs von COVID-19 (d. h. vor der Notwendigkeit einer fortgeschrittenen Beatmungsunterstützung) am größten sein dürfte.

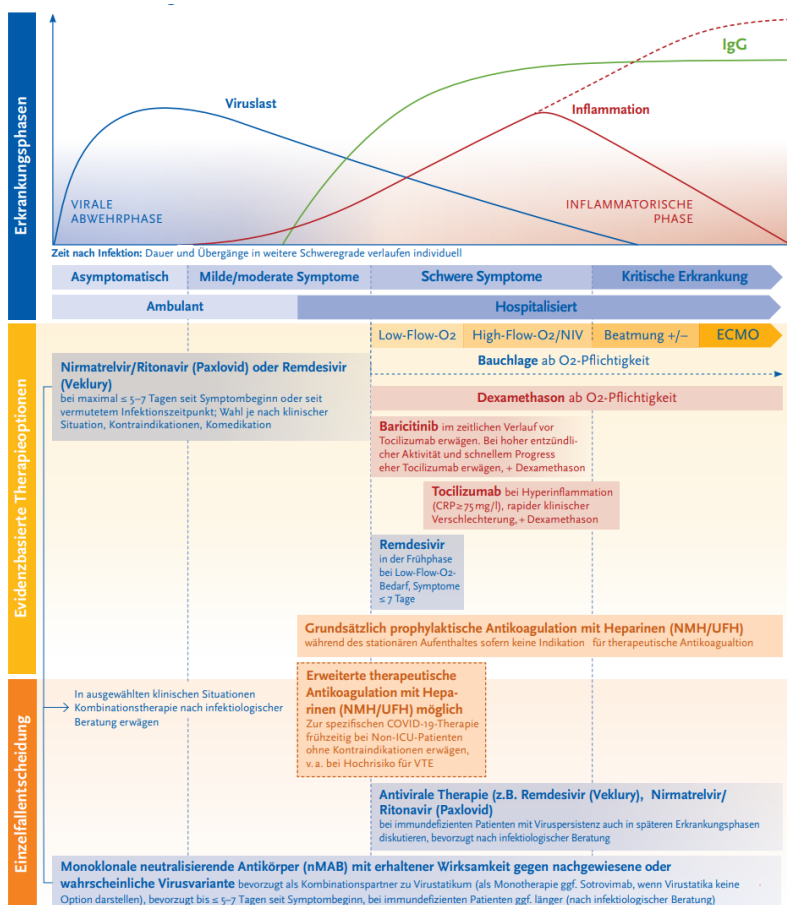


Abbildung 1: COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase gemäss der COVRIIN Fachgruppe (Stand April 2023)

## Studienlage

Die meisten Phase-3-Studien wurden während der Delta-Wellen von Covid-19 durchgeführt, und eine einfache Extrapolation auf die aktuelle Omikron-Variante (und auf künftige Varianten) ist möglicherweise nicht akkurat. Es sind jedoch «Real World Data» verfügbar, welche den Einsatz dieser Behandlungsoptionen über die in den Zulassungsstudien erfassten Bevölkerungsgruppen hinaus zu bestätigen scheinen.<sup>2</sup>

Die Wirksamkeit und Sicherheit von VEKLURY wurde in einem in folgenden Studien und Populationen untersucht. Seit dem letzten Gesuch neu hinzugekommene Daten sind blau hinterlegt und peer-reviewed Publikationen sind unterstrichen:

- Erwachsene, hospitalisierte Patienten mit Pneumonie die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen
  - randomisierte, Placebo-Kontrollierte Phase III Studie ACTT-1 (NCT04280705, CO-US-540-5776)<sup>4</sup>
  - randomisierte Phase III Studie (NCT04292730, GS-US-540-5774)<sup>5</sup>
  - randomisierte Phase III Studie (NCT04292899, GS-US-540-5773)<sup>6</sup>
  - randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Studie REDPINE (NCT04745351, GS-US-540-5912)<sup>7</sup>; mässig und stark eingeschränkte Nierenfunktion

<sup>3</sup> EMA EPAR zu VEKLURY, 15.09.2022

<sup>4</sup> Beigel, J.H. et al. 2020; Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report.

<sup>5</sup> Spinner, CD et al. 2020; Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19

<sup>6</sup> Goldman J.D. et al. 2020; Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

<sup>7</sup> Santos J.R. et al. ECCMID Poster 2023; The REDPINE Study: Efficacy and Safety of Remdesivir in People With Moderately and Severely Reduced Kidney Function Hospitalised for COVID-19 Pneumonia

- Real-World Studien bei Krebspatienten sowie Immungeschwächten Patienten<sup>8,9,10,11</sup>
- Hospitalisierte Kinder mit Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffbehandlung benötigen
  - unkontrollierte einarmige Phase II/III Studie Caravan (NCT04431453, GS-US-540-5823)<sup>12</sup>
- Erwachsene Hochrisikopatienten ohne Sauerstoffsupplementierung
  - randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Studie Pinetree (NCT04501952, GS-US-540-9012)<sup>13</sup>
- Padiatrische Hochrisikopatienten (ab 40kg) ohne Sauerstoffsupplementierung
  - randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Studie Pinetree (NCT04501952, GS-US-540-9012)<sup>13</sup>
- Wirksamkeit bei den verschiedenen Virusvarianten
  - In-Vitro Studien gegen aktuelle Varianten<sup>14,15,16,17</sup>

**Studie 1 – Gottlieb R.L. et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. The New England Journal of Medicine 2022, 384(4), 305-315.5 (PINETREE)**

Design

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie  
Die Studie wurde vor dem Aufkommen der Delta- und Omikron-Variante durchgeführt.

Einschlusskriterien

- Die SARS-CoV-2 Infektion musste  $\leq 4$  Tage vor dem Screening molekularbiologisch nachgewiesen werden und die Randomisierung erfolgte bis zu 7 Tage nach dem Auftreten erster Symptome
- Die Patienten wiesen mindestens ein für COVID-19 typisches Symptom auf
- $\geq 12$  Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für die Progression zu einem schweren COVID-19 Verlauf (Krankenhausaufenthalt)

Als Risikofaktoren wurden folgende Erkrankungen berücksichtigt:

- $\geq 60$  Jahre
- Bluthochdruck
- Kardiovaskuläre / zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Diabetes mellitus
- Adipositas (Bodymassindex (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)
- Immunschwäche
- Chronische Nierenerkrankungen
- Chronische Lebererkrankungen
- Chronische Lungenerkrankungen
- aktuelles Krebsleiden
- Sichelzellerkrankung

Ausschlusskriterien

- Verwendung oder geplante Supplementierung von Sauerstoff
- Hospitalisierung oder geplante Hospitalisierung
- Frühere Hospitalisierungen aufgrund einer COVID-19 Erkrankung
- Frühere medikamentöse Behandlung gegen COVID-19 (inkl. investigational agents)
- Impfung gegen COVID-19

<sup>8</sup> Mozzaffari et al. ECCMID Poster 2023; Remdesivir is associated with lower mortality in cancer patients hospitalized for COVID-19 across emerging variants

<sup>9</sup> Lee, EY et al. ECCMID Presentation 2023; Remdesivir Reduces Readmission in Immunocompromised Adult Patients Hospitalised with COVID-19

<sup>10</sup> Mozzaffari et al. CROI Presentation 2023; Remdesivir reduces mortality in immunocompromised patients hospitalized for COVID-19

<sup>11</sup> Picciaccio, N. et al. 2022; Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge.

<sup>12</sup> Gilead. Module 2.5 Clinical Overview - VEKLURY (July 2022).

<sup>13</sup> Gottlieb R.L. et al. 2022; Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients.

<sup>14</sup> Imai, M. 2023; Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB.

<sup>15</sup> Cho, J. 2023; Evaluation of antiviral drugs against newly emerged SARS-CoV-2 Omicron subvariants.

<sup>16</sup> Rodriguez, L. CROI Presentation 2023; Remdesivir Retains Potent Antiviral Activity Against SARS-CoV-2 Variants of Concern.

<sup>17</sup> Gilead Sciences. Nonclinical Report PC-540-2039: Remdesivir Antiviral Activity against Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 in A549-hACE2-TMPRSS2 Cells. (2022)

- ALT oder AST  $\geq 5x$  upper limit of normal (ULN) beim Screening oder innerhalb der vorherigen 90 Tage
- Kreatinin clearance  $< 30\text{ml/min}$  ( $\geq 18$  Jahre) oder estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $> 30\text{ml/min/1.73m}^2$  ( $> 18$  Jahre) beim Screening oder innerhalb der vorherigen 90 Tage
- Stillende Frauen

### Studienpopulation

Insgesamt wurden 584 Patienten randomisiert (292 pro Studienarm). Die Studienpopulation für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse bilden 562 Patienten, welche mindestens eine Dosis von entweder VEKLURY (n=279) oder Placebo (n=283), plus Standard of Care erhalten haben.

Die Randomisierung wurde nach Unterbringung in Pflegeeinrichtung (ja/nein), Alter ( $< 60$  vs.  $\geq 60$  Jahre) und Region (USA (94.5%) vs. ausserhalb UA) stratifiziert.

Die Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 50 Jahre alt (30% waren  $\geq 60$  Jahre) mit 48% Frauen. Der mediane BMI war  $30.7\text{ kg/m}^2$ . Die demografischen Merkmale und die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn waren zwischen der Remdesivir- und der Placebo-Behandlungsgruppe ausgeglichen. Der Baseline-Sero-status der Patienten war nicht bekannt.

Die Studie umfasste 8 Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und ab einem Gewicht von 40 kg (3 im RDV-Arm und 5 im Placebo-Arm) Bei diesen 8 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis  $< 18$  Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg trat bei den erhobenen Endpunkten - mit Ausnahme eines einzelnen unerwünschten Ereignisses (UE) im Kontrollarm (Preferred Term Ermüdung) - kein Ereignis auf.

Characteristic	Remdesivir (N=279)	Placebo (N=283)	Total (N=562)
Coexisting conditions — no. (%)			
Diabetes mellitus	173 (62.0)	173 (61.1)	346 (61.6)
Obesity	154 (55.2)	156 (55.1)	310 (55.2)
Hypertension	138 (49.5)	130 (45.9)	268 (47.7)
Chronic lung disease	67 (24.0)	68 (24.0)	135 (24.0)
Current cancer	12 (4.3)	18 (6.4)	30 (5.3)
Cardiovascular or cerebrovascular disease	20 (7.2)	24 (8.5)	44 (7.8)
Immune compromise	14 (5.0)	9 (3.2)	23 (4.1)
Chronic kidney disease, mild or moderate	7 (2.5)	11 (3.9)	18 (3.2)
Chronic liver disease	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Residence in skilled nursing facility — no. (%)	8 (2.9)	7 (2.5)	15 (2.7)
Median duration of symptoms before first infusion (IQR) — days	5 (3–6)	5 (4–6)	5 (3–6)
Median time since RT-PCR confirmation of SARS-CoV-2 (IQR) — days	2 (1–3)	3 (1–4)	2 (1–4)
Mean SARS-CoV-2 RNA nasopharyngeal viral load — $\log_{10}$ copies/ml‡	6.31 $\pm$ 1.75	6.28 $\pm$ 1.79	6.29 $\pm$ 1.77

\* Plus-minus values are means  $\pm$ SD. IQR denotes interquartile range, RT-PCR reverse transcriptase–polymerase chain reaction, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

† Race and ethnic group were reported by the patients. Patients could have had more than one race or ethnic group.

‡ Data are shown for the virologic analysis set, which is defined in the statistical analysis plan (available with the protocol at NEJM.org): 215 of 279 patients (77.1%) in the remdesivir group and 213 of 283 patients (75.3%) in the placebo group.

Abbildung 2: Übersicht über die Patientenpopulation der Pinetree Studie (Auszug aus table 1)

### Intervention

Tag 1: 200mg und an den Tagen 2 und 3 jeweils 100mg Remdesivir intravenös infundiert gegen Placebo-infusionen

Der letzte Follow-up erfolgte an Tag 28.

### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingter Krankenhauseinweisung (definiert als mindestens 24 Stunden Akutbehandlung) oder 28-Tage-Gesamtmortalität. Ereignisse (COVID-19-bedingte Krankenhausaufenthalte oder 28-Tage-Gesamtmortalität) traten bei 2 (0,7 %) der mit Remdesivir behandelten Patienten auf, verglichen mit 15 (5,3 %) der Patienten, die im gleichen Zeitraum per Randomisierung einer Behandlung mit Placebo zugeteilt waren; **dies zeigt eine (relative) 87%ige Reduzierung** der COVID-19-bedingten Krankenhauseinweisungen bzw. der Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio 0,134 [95 % KI 0,031 bis 0,586];  $p = 0,0076$ ). **Die absolute Risikoreduktion betrug 4,6 %** (95 % KI 1,8 % bis 7,5 %). Bis Tag 28 wurden keine Todesfälle beobachtet.

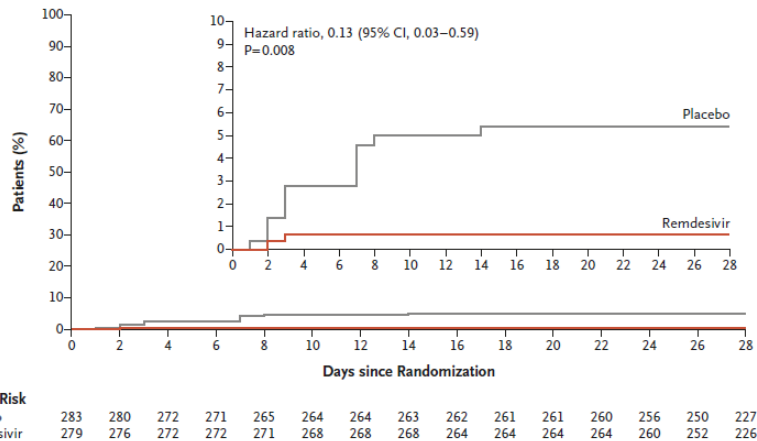


Abbildung 3: Kaplan-Meier Schätzung für die Zeit bis zur COVID-19 bedingter Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28

### Wichtige sekundäre Endpunkte

Tabelle 1: Sekundäre Endpunkte

	Remdesivir (N = 279)	Placebo (N = 283)	Hazard Ratio (95% CI)
Covid-19 bedingte Hospitalisation oder Tod bis Tag 14 [n (%)]	2 (0.7)	15 (5.3)	0.13 (0.03 - 0.59)
Covid-19 bedingte Arztvisite oder Tod [n/N (%)]			
Tag 14	2/246 (0.8)	20/252 (7.9)	0.10 (0.02 - 0.43)
Tag 28	4/246 (1.6)	21/252 (8.3)	0.19 (0.07 - 0.56)
Zeit-Gewichtete Änderung in der nasopharyngealen SARS-CoV-2 Viruslast (Baseline bis Tag 7) [ $\log_{10}$ copies/ml]	-1.24	-1.14	0.07 (-0.1 - 0.24)

### Studie 2 – Studie GS-US-540-5823 (CARAVAN):

- Gilead. Module 2.5 Clinical Overview - VEKLURY (July 2022) und
- Ahmed, A. et al. (2022). Remdesivir Treatment for COVID-19 in Hospitalized Children: CARAVAN Interim Results (Poster). Virtual CROI 02.2022

### Design

Einarmige, offene klinische Phase III Studie in der die Pharmakokinetik und Sicherheit von Remdesivir bei pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 28 Tagen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 (n = 53) untersucht wurden.

Fünf Kohorten wurden eingeschlossen:

- Patienten  $\geq 12$  Jahre und einem Gewicht von 40 kg (n=12),
- Patienten  $< 12$  Jahre und einem Gewicht von  $\geq 40$  kg (n=5),
- Patienten  $\geq 28$  Tage und einem Gewicht von  $\geq 20$  bis  $< 40$  kg (n=12),
- Patienten  $\geq 28$  Tage und einem Gewicht von  $\geq 12$  bis  $< 20$  kg (n=12) und Patienten  $\geq 28$  Tage und einem Gewicht von  $\geq 3$  bis  $< 12$  kg (n=12).

### Studienpopulation

Bei Studienbeginn lag das mediane Alter bei 7 Jahren (Q1, Q3: 2 bis 12 Jahre), 57 % waren weiblich; 70% waren Weiße, 30% waren Schwarze und 44% waren Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner, das mediane Gewicht betrug 24.6 kg (Bereich: 4 kg bis 192 kg). Insgesamt waren 19 Patienten (37 %) adipös (altersadaptierter BMI  $\geq 95$ . Perzentil); 7 (58 %), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) und 4 (80 %) Patienten in den Kohorten 1, 2, 3, 4 bzw. 8. Die häufigsten Komorbiditäten waren Asthma (28%) und Herzerkrankungen (21%).

Insgesamt 12 Patienten (23 %) erhielten bei Therapiebeginn eine invasive mechanische Beatmung, 18 (34 %) erhielten eine nichtinvasive mechanische Beatmung oder High-Flow-Sauerstofftherapie, 10

(19 %) erhielten Low-Flow-Sauerstofftherapie und 13 (25 %) erhielten keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr. Die mediane Gesamtdauer (Q1, Q3) der Symptome und des Krankenhausaufenthalts vor der ersten Remdesivir-Dosis betrug 5 (3, 7) Tage bzw. 1 (1, 3) Tag.

#### Intervention

Patienten mit einem Gewicht von  $\geq 40$  kg erhielten Remdesivir 200 mg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen, Patienten mit einem Gewicht von  $\geq 3$  kg bis  $< 40$  kg erhielten Remdesivir 5 mg/kg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 2,5 mg/kg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen. Insgesamt haben 13 Patienten (24,5%) Remdesivir für 10 Tage erhalten.

#### Endpunkte

Gemäss der Fachinformation<sup>1</sup> waren die wirksamkeitsendpunkte sekundär und wurden deskriptiv analysiert und sind daher mit Vorsicht zu interpretieren. Die Studie läuft derzeit noch.

Die mediane (Q1, Q3) Gesamtveränderung des klinischen Zustands betrug (bewertet auf einer 7-Punkte-Ordinalskala, die vom Tod [Punktzahl 1] zu Beatmungsunterstützung und abnehmende Sauerstoffzufuhr bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus [Punktzahl 7] reichte) +2,0 (1,0; 4,0) Punkte an Tag 10 gegenüber dem Ausgangswert.

Die Genesung (definiert als eine Verbesserung von einem Ausgangswert des klinischen Status von 2 bis 5 auf einen Wert von 6 oder 7 oder eine Verbesserung von einem Ausgangswert von 6 auf einen Wert von 7) wurde bei 62 % der Patienten an Tag 10 festgestellt, die mediane (Q1, Q3) Zeit bis zur Genesung betrug 7 (5, 16) Tage.

Insgesamt wurden bis Tag 10 60 % der Patienten entlassen. Die meisten Patienten, d. h. 92 % (49/53), erhielten zur Behandlung von COVID-19 neben Remdesivir mindestens 1 Begleitmedikament, darunter Immunmodulatoren und Entzündungshemmer. Drei Patienten verstarben während der Studie.

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

**Seit der befristeten Aufnahme auf die SL wurden keine neuen Sicherheitsrelevante Aspekte identifiziert.**

Tabelle 2: Liste der Nebenwirkungen (adaptiert von der deutschen Fachinformation)

Häufigkeit	Nebenwirkung
Selten	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt	anaphylaktische Reaktion <sup>1</sup>
Häufig	Kopfschmerzen
Nicht bekannt	Sinusbradykardie <sup>2</sup>
Häufig	Übelkeit
Sehr häufig	erhöhte Transaminasen (14%)
Häufig	Hautausschlag
Sehr häufig	verlängerte Prothrombinzeit (44%)
Selten	Infusionsbedingte Reaktion

<sup>1</sup> Nebenwirkung, die im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung gemeldet wurde.

<sup>2</sup> Nach der Markteinführung berichtet, normalisierte sich in der Regel innerhalb von 4 Tagen nach der letzten Verabreichung von VEKLURY ohne zusätzliche Intervention.

#### Erhöhte Transaminasen

Grad 1 (10%) oder Grad 2 (4%).

Gem. Fachinformation (Stand April 2023): „Ein Anstieg der Transaminasen wurde in den klinischen Studien zu Remdesivir bei gesunden Probanden und bei Patienten mit COVID-19 beobachtet. Bei allen Patienten sollten vor Beginn der Therapie mit Remdesivir und während der Anwendung die Leberwerte überwacht werden, sofern dies klinisch angezeigt ist. Es wurden keine klinischen Studien mit Remdesivir bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung durchgeführt. Remdesivir sollte bei

*Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. “*

#### Niereninsuffizienz

*In Tierstudien (Ratten und Affen) wurde eine starke Nierentoxizität mit unbekanntem Mechanismus beobachtet. Eine ähnliche Wirkung beim Menschen kann nicht ausgeschlossen werden.*

#### Verlängerte Prothrombinzeit

*In einer klinischen Studie (NIAID ACTT-1) mit Patienten mit COVID-19 war die Inzidenz einer verlängerten Prothrombinzeit oder erhöhten INR (überwiegend Grad 1–2) bei mit Remdesivir/VEKLURY behandelten Patienten höher als bei Patienten, die Placebo erhielten; hinsichtlich der Inzidenz von Blutungsereignissen wurde zwischen den zwei Gruppen kein Unterschied beobachtet. Die Prothrombinzeit ist während der Behandlung mit Remdesivir/VEKLURY wie klinisch angemessen zu überwachen. In der Studie GS-US-540-9012 war die Inzidenz einer verlängerten Prothrombinzeit oder einer erhöhten INR bei mit Remdesivir/VEKLURY behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo ähnlich.*

#### QT

*Derzeitige nichtklinische und klinische Daten deuten nicht auf ein Risiko einer QT-Verlängerung hin, allerdings wurde die QT-Verlängerung beim Menschen noch nicht vollständig untersucht*

#### Pädiatrische Population

*Die Bewertung der Sicherheit von Remdesivir bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 basiert auf den Daten einer offenen klinischen Phase-2/3-Studie (Studie GS-US-540-5823), in die 53 Patienten eingeschlossen waren, die mit Remdesivir behandelt wurden. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen denen, die in klinischen Studien mit Remdesivir bei Erwachsenen beobachtet wurden. 3,4 Darüber hinaus wurden Einzelfälle von Schmerzen im Oberbauch, Obstipation, Hämoglobin erniedrigt und Hyperbilirubinämie als unerwünschte Wirkungen in GS-US-540-5823 beobachtet.*

#### **Resistenzen / Wirksamkeit bei den verschiedenen Virusvarianten**

##### Resistenzbildung (Fachinformation VEKLURY Stand April 2023)

*In der Studie GS-US-540-5823 wurde bei einem von 23 Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden und für die Sequenzierungsdaten von der Baseline und nach der Baseline vorlagen, Substitutionen der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase (A656P und G670V) beobachtet. Die beobachteten Substitutionen wurden nicht mit einer Resistenz gegen Remdesivir assoziiert.*

Gemäss der Fachgruppe COVRIIN (Stand März 2023):

*DAA wie Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®, orale Formulierung) oder Remdesivir (VEKLURY®, i. v.-Formulierung) haben andere Wirkungsmechanismen und es wird erwartet, dass ihre Aktivität gegen Omikron beibehalten wird. Antiviralia-Therapien und -Prophylaxe wurden mit dem Auftreten von Resistenzen in Verbindung gebracht, insbesondere bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten.*

Gemäss der Zulassungsinhaberin:

*Zusammengefasst hemmt der aktive Metabolit von VEKLURY die RdRp und somit die virale RNA-Replikation und damit die Virusvermehrung. Die in der Schweiz derzeit (Apr 2023) vorherrschenden Omikron-Untervarianten (XBB, BQ.1 und BA.5 von SARS-CoV-2 weisen einige Mutationen in der RdRp auf, welche die Wirksamkeit von VEKLURY nicht beeinträchtigen. Dafür weisen diese Virusvarianten Mutationen in der Rezeptor-bindenden Domäne des Spike (S) Proteins auf, welches das Haupt «Target» der Impfstoffe und monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 sind. Daher sind diese Varianten mehr immunevasiv und der Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen die vorherrschenden Omikron-Varianten wird von SSI aufgrund des aktuellen Wissensstandes nicht empfohlen. Dagegen ist die Wirksamkeit von VEKLURY gegen diese Varianten gezeigt worden.*



## Medizinische Leitlinien

Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI) (Stand 12. Oktober 2023)<sup>18</sup>

DAA wie Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®, orale Formulierung) oder Remdesivir (VEKLURY®, i. v.-Formulierung) behalten ihre Aktivität gegen die meisten neuen Stämme. Antiviralia-Therapien und -Prophylaxe wurden mit dem Auftreten von Resistenzen in Verbindung gebracht, insbesondere bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten und mit dem in der Schweiz nicht zugelassenen Medikament wie Molnupiravir.

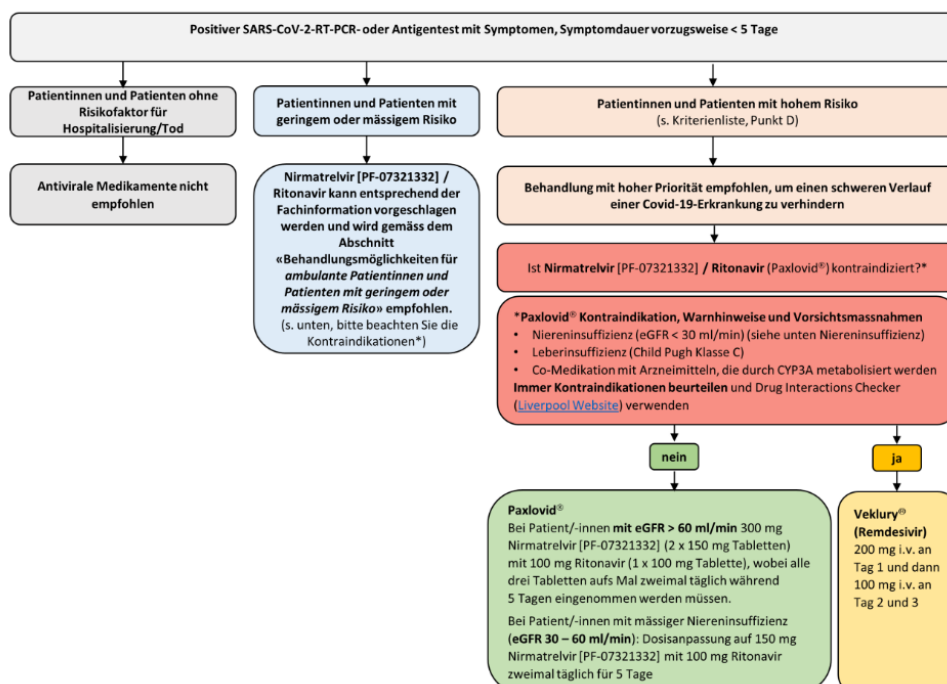
Die folgenden Kriterien beschreiben, wann eine hohe Priorität für die Verschreibung einer frühzeitigen Behandlung vorliegt. Sie sollten alle erfüllt sein:

- Erwachsene und Jugendliche  $\geq 12$  Jahre alt und mit einem Gewicht von  $\geq 40$  kg
- UND durch Antigentest oder PCR bestätigte Infektion: Ein positiver Antigentest reicht aus, um die Behandlung zu beginnen, wenn die anderen Kriterien erfüllt sind.
- UND Covid-19-Symptome
- UND innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome (ausser bei immunsupprimierten Personen, bei denen der Zeitraum seit Auftreten der Symptome länger sein kann)
- UND Zugehörigkeit zu Gruppe mit hohem Risiko gemäss Liste unter D

Liste D: Hochrisikogruppe, für die eine frühe DAA-, mkAK-Behandlung oder -Prophylaxe empfohlen wird:

- HIV-Infektion mit einer CD4+ T-Zellzahl von  $< 200$  pro  $\mu\text{l}$
- Vererbte Immunschwäche
- Behandlung mit monoklonalen Anti-CD20- oder Anti-CD19-Antikörpern oder anderen B-Zell-depletierenden Therapien, Bruton-Tyrosin-Kinase-Hemmern, einschliesslich immunsuppressiver Therapien (insbesondere bei langfristiger Anwendung von Glukokortikoiden  $>20\text{mg}$  Prednisonäquivalent/Tag oder Krebs unter Chemotherapie)
- Hämatologische Malignitäten (z. B. Leukämie, Lymphom, GVHD; einschliesslich autologer und allogener HSCT und CAR-T, multiples Myelom, myeloproliferative Erkrankungen) mit Neutropenie ( $< 1000$  Neutrophile/ $\mu\text{l}$  für  $\geq 1$  Woche) oder unter aktiver Therapie oder nach HSCT
- Sichelzellenanämie
- Organtransplantierte

### Antivirale Therapien für ambulante Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion



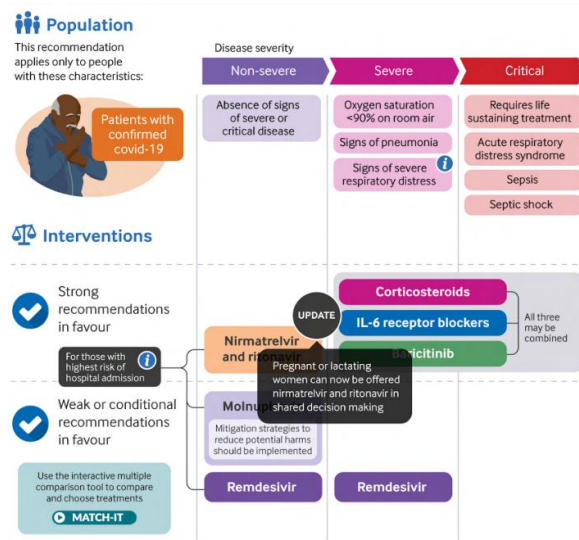
<sup>18</sup> Empfehlungen zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen

## SSI-Guidelines zur stationären Therapie

In der ersten Phase der Erkrankung wird primär Remdesivir empfohlen. Zu Remdesivir schreibt die SSI:

„Note of caution: Remdesivir has not shown a benefit on overall mortality in large studies, including randomized trials (including when remdesivir was used up to 10 days). A possible benefit may not be ruled out in a subgroup of patients (severe but non-critical Covid-19, worsening early after symptom onset ( $\leq 7$  days); yet results were still not significant, with a low credibility subgroup effect compared to critical patients). No benefit was shown in patients with mild or moderate disease, or in patients under ECMO or mechanical ventilation.“

## Therapeutics and COVID-19: living guideline – WHO (Stand 13. Januar 2023)



Die WHO-Guideline empfiehlt den Einsatz von RDV unter Vorbehalt bei

- Patienten mit schwerem COVID-19

*In patients with non-severe COVID-19, remdesivir probably reduces admission to hospital and may have little or no impact on mortality. The effect of remdesivir on mechanical ventilation and time to symptom resolution is very uncertain. [...]*

*The planned subgroup analyses for remdesivir versus standard care including age, time of symptom onset and disease severity could not be performed in the absence of subgroup data reported publicly or provided by investigators. There were eight children (12 years or more of age) enrolled in the PINE-TREE trial (29); however, none died or were hospitalized.*

*[...] The GDG noted that there is insufficient evidence to make a recommendation around use in children and further studies are needed.*

- Patienten mit nicht-schwerem COVID-19 mit dem höchsten Risiko einer Hospitalisierung

*In patients with severe COVID-19, remdesivir possibly reduces mortality and probably reduces the need for mechanical ventilation and probably has little or no impact on time to symptom improvement. The drug was well tolerated and adverse events were rare*

*[...] The GDG noted that there is insufficient evidence to make a recommendation around the use of remdesivir in children and further studies are needed.*

Zum Einsatz im Vergleich mit Nirmatrelvir wird folgendes empfohlen:

*[...] remarked that nirmatrelvir-ritonavir may be superior based on its efficacy compared with standard of care (moderate certainty), and that ultimately the choice of therapeutic may be made based on practical issues, such as ease of administration and risk profiles. There is no evidence for combining antiviral therapies; the GDG therefore advised against this.*

## Empfehlungen COVRIIN (DE) zu Remdesivir (Stand März 2023)

1. Wahl (neben Nirmatrelvir/r): Als Therapiealternative, falls Nirmatrelvir/r keine Option darstellt (z.B. bei Kontraindikationen oder Risiko schwerwiegender Interaktionen unter Nirmatrelvir/Ritonavir) und i.v.-Gabe über 3 Tage möglich ist (Cave! Keine Refinanzierung bei ambulanter Gabe)

Einsatz bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O<sub>2</sub>-Supplementation), die ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten, ungeimpften/unvollständig geimpften sowie bei Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfversagen analog der STIKO-Impfempfehlungen

- Therapiebeginn: innerhalb der ersten 7 Tagen nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 7 Tagen nach vermutetem Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion)
- Keine Daten zur Kombinationstherapie mit den mAb oder anderen Virostatika, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) zu diskutieren.

## NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (Stand 06. März 2023)

- Therapeutic Management of Hospitalized Children With COVID-19

Disease Severity	Panel's Recommendations
<b>Hospitalized for COVID-19</b>	For children aged ≥12 years admitted for COVID-19, use prophylactic anticoagulation unless contraindicated (BIII).
<b>Does Not Require Supplemental Oxygen</b>	For children admitted for COVID-19 who are at the highest risk of progression to severe COVID-19, <sup>a</sup> consider using <b>remdesivir</b> for children aged 12–17 years (CIII). There is insufficient evidence for using remdesivir in children aged 28 days to <12 years.
<b>Requires Conventional Oxygen<sup>a</sup></b>	For children admitted for reasons other than COVID-19 who have mild to moderate COVID-19 and are at the highest risk of progression, <sup>a</sup> refer to <a href="#">Therapeutic Management of Nonhospitalized Children With COVID-19</a> . Use 1 of the following options: • <b>Remdesivir</b> (BIII) • <b>Dexamethasone plus remdesivir</b> for children with increasing oxygen needs, particularly adolescents (BIII)
<b>Requires Oxygen Through High-Flow Device or NIV<sup>a</sup></b>	Use 1 of the following options: • <b>Dexamethasone</b> (BIII) • <b>Dexamethasone plus remdesivir</b> (BIII)
<b>Requires MV or ECMO<sup>a</sup></b>	For children who do not have rapid (e.g., within 24 hours) improvement in oxygenation after initiation of dexamethasone, <b>baricitinib</b> or <b>tocilizumab</b> can be considered for children aged 12–17 years (BIII) and for children aged 2–11 years (CIII). <b>Dexamethasone</b> <sup>a</sup> (AIII)
Each recommendation in the Guidelines receives 2 ratings that reflect the strength of the recommendation and the quality of the evidence that supports it. See <a href="#">Guidelines Development</a> for more information.	

<sup>a</sup>The clinical benefit of remdesivir is greatest if it is initiated within 10 days of symptom onset. Remdesivir should be given for 5 days or until hospital discharge, whichever comes first.

Findings from the adult trials and the pediatric pharmacokinetic study led the Panel to recommend remdesivir for hospitalized children who require conventional oxygen (BIII) and to recommend remdesivir with dexamethasone for children with increasing need for conventional oxygen (BIII). The Panel also recommends remdesivir in combination with dexamethasone for children who require oxygen through a high-flow device or NIV (BIII). It is not known if remdesivir offers an additional clinical benefit to standard care in younger children with SARS-CoV-2 infection who are receiving respiratory support for bronchiolitis, asthma, or croup.

For children hospitalized for COVID-19 who do not require supplemental oxygen, the Panel recommends remdesivir for children aged 12 to 17 years who are at the highest risk for progression to severe disease (CIII). This recommendation was extrapolated from the findings of the PINETREE study, which demonstrated a reduction in hospitalization among high-risk, unvaccinated adults treated in the outpatient setting. However, there is insufficient evidence for or against the use of remdesivir in children aged 28 days to <12 years and weighing ≥3 kg who do not require supplemental oxygen. Given the reported clinical experience with the use of remdesivir among younger patients, the use of remdesivir in high-risk, younger children who do not require supplemental oxygen may be considered on a case-by-case basis.

- Therapeutic Management of Nonhospitalized Children With COVID-19

Risk of Severe COVID-19	Panel's Recommendations	
	Aged 12–17 years	Aged <12 years
<b>Symptomatic, Regardless of Risk Factors</b>	• Provide supportive care (AIII).	• Provide supportive care (AIII).
<b>High Risk<sup>a,b</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Use 1 of the following options (listed in order of preference):<sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid)</b> within 5 days of symptom onset (BIII)</li> <li>• <b>Remdesivir</b> within 7 days of symptom onset (CIII)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritonavir-boosted nirmatrelvir is not authorized by the FDA for use in children aged &lt;12 years.</li> <li>• There is insufficient evidence to recommend either for or against routine use of remdesivir. Consider treatment based on age and other risk factors.</li> </ul>
<b>Intermediate Risk<sup>b,d</sup></b>	• There is insufficient evidence to recommend either for or against the use of any antiviral therapy. Consider treatment based on age and other risk factors.	• There is insufficient evidence to recommend either for or against routine use of remdesivir.
<b>Low Risk<sup>b,e</sup></b>	• Manage with supportive care alone (BIII).	• Manage with supportive care alone (BIII).

Each recommendation in the Guidelines receives 2 ratings that reflect the strength of the recommendation and the quality of the evidence that supports it. See [Guidelines Development](#) for more information.

<sup>a</sup> Molnupiravir is not authorized by the FDA for use in children aged <18 years and should not be used.  
<sup>b</sup> See Table 30 for the Panel's framework for assessing the risk of progression to severe COVID-19 based on patient conditions and COVID-19 vaccination status.  
<sup>c</sup> Initiate treatment as soon as possible after symptom onset.  
<sup>d</sup> The relative risk of severe COVID-19 for intermediate-risk patients is lower than the risk for high-risk patients but higher than the risk for low-risk patients.  
<sup>e</sup> Low-risk patients include those with comorbid conditions that have a weak or unknown association with severe COVID-19. Patients with no comorbidities are included in this group.

*There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir for the treatment of COVID-19 in nonhospitalized children aged <12 years who are at the highest risk of progression to severe disease or who are at intermediate risk of severe disease. Administering remdesivir requires performing an IV infusion once daily for 3 days, so logistical constraints may preclude the use of remdesivir in many settings.*

### Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Derzeit sind keine weiteren ambulanten COVID-19 Therapien in der SL gelistet und es existieren keine Head-to-Head-Studien, die einen direkten Vergleich der vorhandenen Therapiemöglichkeiten zulassen würden.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder andere nicht-invasive Beatmung zu Beginn der Behandlung)

Die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von RDV wurde in einer einarmigen, offenen Phase-II/III-Studie bei 53 hospitalisierten Kindern mit COVID-19 untersucht. Zu den unerwünschten Ereignissen gehörten eine akute Nierenschädigung (11 %) und ein Anstieg der Alanin-Transaminase-Werte (8 %). Allerdings gab es in dieser Studie keine Placebogruppe, so dass nur bedingt Rückschlüsse auf die Signifikanz dieser unerwünschten Ereignisse gezogen werden können. Die veröffentlichten Beobachtungsdaten beschränken sich auf deskriptive Fallstudien.

Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Insgesamt liegen dem BAG Daten für 8 jugendliche Teilnehmer (3 RDV-Arm, 5 Placebo-Arm) der pivotalen Studie 1 (PINETREE) mit bestätigtem COVID-19, die ein erhöhtes Risiko für ein Fortschreiten der Krankheit aufwiesen, vor. Für diese Gruppe stehen dem BAG somit keine verlässlichen Daten für eine abschliessende Beurteilung zur Verfügung.

### Allgemein

Wie bei den Indikationen für die erwachsenen Patienten liegen keine kontrollierten Daten für die Anwendung bei geimpften, genesenen und immunsupprimierten / -defizienten Patienten, sowie bei den aktuellen Virusvarianten vor. Die Wirksamkeit für die pädiatrische Population basiert primär auf einer Extrapolation der vorhandenen Daten für die Erwachsenen. Die neu eingereichten Studien zeigen ein günstiges Sicherheitsprofil für die Anwendung von RDV in der Pädiatrie.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

## Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

VEKLURY wird als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 100mg Remdesivir angeboten. Das Pulver kann bei Raumtemperatur gelagert werden.

Gem. Fachinformation (Stand April 2023) sollen am 1. Tag 200mg und an den darauffolgenden Tagen jeweils 100mg Remdesivir infundiert werden. Bei pädiatrischen Patienten unter 40kg KG wird am 1. Tag 5mg/kg und ab dem 2. Tag 2.5mg/kg empfohlen.

Tabelle 3: Therapiedauer und entsprechend benötigte Packungen

	Erwachsene Patienten	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber unter 40 kg)
Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen	5-10 Tage (6-11 Pck)	5-10 Tage (6-11 Pck)	5-10 Tage (6-11 Pck)
Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	3 Tage (4 Pck)	3 Tage (4 Pck)	Keine RDV-Therapie zugelassen

## Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic Evaluationsbericht CR SwissPAR 05. April 2023

*The provided data indicate comparable exposures for remdesivir and its metabolites GS-704277, and GS-441524 following administration of remdesivir at the doses applied for in paediatric patients and adult patients. Efficacy of remdesivir in the treatment of COVID-19 in paediatric patients can therefore be assumed based on efficacy demonstrated in adult patients. The provided data on efficacy and safety in paediatric patients can only be considered supportive, as the safety database is small and without a control group and with part of the population having a complex underlying medical condition, the efficacy and safety outcomes in study GS-US-540-5823 are difficult to interpret. Given the medical need, as there are currently no treatments approved for children below 12 years, the uncertainties on the submitted efficacy and safety data can be accepted.*

EMA EPAR 15. September 2022

Unter „*Impotence of favourable and unfavourable effects*“ wird Folgendes erwähnt:

*The high medical need for an effective agent for treatment of COVID-19 in paediatric patients is undisputed.*

*Provided efficacy data from study GS-US-540-5823 showed improvements in clinical status of children  $\geq 28$  days and weighing  $\geq 3$  kg with laboratory-confirmed COVID-19, including clinical improvement based on the 7-point ordinal scale and the PEWS Scale, discharge from hospital, and oxygen usage after treatment with RDV. In particular, high rates of recovery as measured by the 7point ordinal scale for clinical status (62.3% by Day 10; 83.0% at the time of the last assessment) and hospital discharge (60.4% by Day 10; 83.0% by Day 30) were seen.*

*However, due to the single-arm design of the study 5823, the lack of a control arm and as only descriptive efficacy data have been presented, efficacy data from study 5823 are of limited value. No firm conclusion on efficacy in the intended paediatric indication is possible.*

*None of the participants was infected with the Delta or Omicron variant, hence it remains unclear, if the magnitude of benefit is also applicable to paediatric patients infected with the Delta and Omicron variant. However, in vitro data indicate that remdesivir might retain the antiviral activity against these two variants.*

*[...] Taken together, results of the viral load data cannot be considered to draw any firm and meaningful conclusion on the antiviral effect of remdesivir in paediatric patients. Furthermore, due to the lack of a control arm it is not possible to conclude on an antiviral effect of remdesivir.*

Overall, only eight adolescent participants with confirmed COVID-19 who were at increased risk for disease progression were enrolled in study GS-US-540-9012, of whom only three adolescent patients received remdesivir. Hence, the efficacy and safety dataset in adolescent patients weighing more than 40 kg and having at least one risk factor for progressing to severe disease is considered too limited to draw any meaningful conclusion on the efficacy and safety in this patient population. Furthermore, it has been noted that the median weight in adolescents treated in study 9012 was significantly above 40 kg. Patients treated with remdesivir weighted at least 68 kg. Hence, no efficacy data on patients weighing less than 68 kg is available. [...] However, the proposed dose has already been approved for adolescents >40 kg in need of supplemental oxygen and since the provided exposure in this age group is comparable to adults, there is no objection to extension of the outpatient indication to adolescents weighing more than 40 kg.

No vaccinated paediatric patients were enrolled in study GS-US-540-5823 or -9012. Hence, it remains unclear, if the magnitude of benefit of remdesivir documented in unvaccinated patients is applicable to a population comprising vaccinated and/or naturally primed seropositive subjects.

#### FDA NDA 214787 21. April 2022

##### *Benefit-Risk Assessment:*

*The Division of Antivirals (DAV) has determined that adult and pediatric populations with mild, moderate, or severe COVID-19 generally display similar symptoms, and virologic response to an antiviral drug, such as RDV, is expected to be similar in adult and pediatric patients. These determinations allow extrapolation of efficacy from the adult clinical trials to pediatric patients if they achieve similar drug exposures.*

*Based on the totality of the data, including extrapolation of efficacy from the four Phase 3 clinical trials in the approved label, and the pharmacokinetic/pharmacodynamic and safety data from GS-US-540-5823, it is reasonable to extend the indication to include the pediatric population [...] RDV fills an important unmet medical need for pediatric patients with COVID-19 [...]*

*The overall safety profile in the GS-US-540-5823 pediatric population is consistent with the known safety profile of RDV as observed from adult and adolescent subjects in the hospitalized and non-hospitalized Phase 3 clinical trials.*

#### **Beurteilung durch ausländische Institute**

##### IQWiG und G-BA Tragende Gründe für den Beschluss vom 06. April 2023 (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre)

*Für die Behandlung von Kindern im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 3 kg mit einer COVID-19-Erkrankung und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.*

*Es wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert, in der Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir in der vorliegenden Indikation legt der pharmazeutische Unternehmer deshalb die Studie GS5823 vor.*

*Bei der Studie GS5823 handelt es sich um eine 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. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir zur Behandlung von Kinder im Alter von 4 Wochen bis 11 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 3 kg mit einer COVID-19-Erkrankung und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.*

*Es wird auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 für die Erwachsenen auf Kinder ab 4 Wochen bis 11 Jahren mit einem Mindestgewicht von 3 kg geliefert. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.*

IQWiG und G-BA Tragende Gründe für den Beschluss vom 06. April 2023 (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf, < 18 Jahre)

*Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.*

*Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie GS9012 (PINETREE) vor.*

*Bei der Studie GS9012 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-3-Studie zur ambulanten Behandlung mit Remdesivir bei Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung. Eingeschlossen wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung, bei denen keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr notwendig oder zu erwarten war und die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufwiesen oder  $\geq 60$  Jahre alt waren. Von den 584 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprachen nur 8 der hier zu betrachtenden Teilpopulation ( $N = 3$  im Interventionsarm und  $N = 5$  im Kontrollarm). Bei diesen 8 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg trat bei den erhobenen Endpunkten - mit Ausnahme eines einzelnen unerwünschten Ereignisses (UE) im Kontrollarm (Preferred Term Ermüdung) - kein Ereignis auf.*

*Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.*

*Es wird auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit mindestens 40 kg Körpergewicht geliefert. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.*

NICE – COVID-19 rapid guideline 29. März 2023 (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,  $\geq 4$  Wochen bis < 12 Jahre)

Die Guideline empfiehlt (conditional recommendation) eine bis zu 5-tägige RDV-Therapie bei hospitalisierten Patienten mit einer Pneumonie unter low-flow O<sub>2</sub>-supplementierung.

Als Begründung gibt sie Folgendes an:

*Evidence suggests that remdesivir reduces the risk of death in people in hospital with COVID-19 pneumonia needing lowflow supplemental oxygen. This is likely because it is being used early in the disease course (that is, before the need for highflow supplemental oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation) when viral replication is a driver of the condition.*

*The evidence for remdesivir in babies, children and young people is limited. However, the panel were aware that the marketing authorisation for remdesivir for people with COVID-19 pneumonia and who need supplemental oxygen includes babies, children and young people aged 4 weeks and weighing 3 kg or more.*

*The evidence does not suggest any greater benefit with a 10-day course of remdesivir compared with a 5-day course, but suggests an increased risk of harm. There may also be no benefit in completing the full course of remdesivir if there is progression to high-flow oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation during treatment. The panel also acknowledged that using remdesivir for longer would have greater resource implications.*

NICE – COVID-19 rapid guideline 29. März 2023 (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf, < 18 Jahre)

Die Guideline empfiehlt (conditional recommendation) Remdesivir für eine 3 Tägige Behandlung von erwachsenen COVID-19 Patienten ab 12 Jahren ( $\geq 40$  kg) ohne Bedarf an Sauerstoffsupplementierung und mit hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. Die Therapie sollte innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptomauftritt eingeleitet werden.

Als Begründung gibt sie Folgendes an:

*There is evidence from 1 randomised controlled trial that treatment with remdesivir within 7 days of symptom onset reduces the risk of hospitalisation compared with placebo in adults who do not need supplemental oxygen and have at least 1 risk factor for developing severe COVID-19 disease.*

*The evidence from this trial in young people aged 12 years and over is limited because only 1% of study participants were aged 12-17. However, the panel were aware that the marketing authorisation for a longer course of remdesivir for people with COVID-19 who have pneumonia and need supplemental oxygen includes people aged 12 years and older who weigh 40 kg or more.*

*Overall, there is uncertainty about the generalisability of the clinical trial evidence to current clinical practice because the trial only included people who were not vaccinated against COVID-19, and took place before the emergence of the Delta and Omicron variants.*

HAS Avis sur les médicaments 04. Januar 2023

*Avis favorable au remboursement sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance, dans l'indication suivante : « traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ».*

[...]

Compte tenu :

- *du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité évolutive des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire ;*
- *de la quantité d'effet de VEKLURY (remdesivir) en termes de réduction relative du risque d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou de décès toutes causes à J28 de 87 % (critère de jugement principal ; étude PINETREE) ;*
- *du profil de tolérance acceptable ;*

Mais considérant :

- *une efficacité uniquement démontrée sur le risque d'hospitalisation avec peu d'événements dans le groupe placebo (5,4 % d'hospitalisations et 0 % décès) témoignant d'une population à faible risque,*
- *les nombreuses limites méthodologiques (dont un risque de surestimation de l'effet du traitement lié à l'arrêt prématuré des inclusions de patients ; 562 patients inclus sur les 1 264 patients prévus),*
- *les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (patients non vaccinés et faiblement à risque) à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron ;*
- *l'absence d'impact démontré sur l'amélioration des symptômes et l'aggravation des patients (nécessité d'une oxygénothérapie ou admission en unités de soins intensifs ou décès) ;*
- *l'absence d'impact démontré à ce jour sur la diminution de la charge virale nasopharyngée, rendant la preuve de concept incertaine,*

*la Commission considère que VEKLURY (remdesivir) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes et enfants (pesant au moins 40 kg) qui*



*ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance.*

*Compte tenu des incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (cf. paragraphe résumé et discussion) et du contexte épidémique rapidement évolutif de la COVID-19, la Commission demande:*

- La mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19.*

TGA AusPAR 06. Mai 2022 (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre)  
*VEKLURY has provisional approval for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in:*

- paediatric patients (at least 4 weeks of age and weighing at least 3 kg) who have pneumonia due to SARS-CoV-2, and who require supplemental oxygen.*
- adults and paediatric patients (weighing at least 40 kg) who do not require supplemental oxygen and who are at high risk of progressing to severe COVID-19.*

*The decision to approve this medicine has been made based on limited data. More comprehensive evidence is required to be submitted.*

*The Delegate concludes that there is insufficient data in patients < 12 years of age to satisfactorily demonstrate efficacy and safety, this being a question of the absence of adequate data rather than its 'preliminary' nature. This deficiency is most marked in the youngest patients. The Delegate notes that the efficacy and safety of remdesivir in children > 12 years old who have pneumonia has been accepted but does not consider this can be extrapolated to the paediatric cohort without an appropriately age-stratified analysis of outcomes in statistically meaningful numbers.*

*[...]*

*The ACM noted that remdesivir appears to be well tolerated in clinical practice and that this has been confirmed by the studies included within the data package. The ACM however highlighted that the primary paediatric treatment study was not powered for efficacy, but rather designed as a pharmacokinetic (PK) study and inferred efficacy from adult data. The ACM noted that based on available PK data, the exposure of remdesivir in paediatric patients at the proposed dosing schedules is likely to achieve similar efficacy to adults. There was considerable inter-patient variability in exposure, but this was consistent with the variation observed in adults, and was mainly seen with the pro-drug reflecting the short half life of the parent compound.*

*[...]*

*On balance the ACM was of the view that the risk-benefit is likely to be favourable in paediatric patients with established moderate to severe disease, particularly given the lack of approved treatments currently available to this cohort.*

TGA AusPAR 06. Mai 2022 (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf, < 18 Jahre)

*VEKLURY has provisional approval for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in:*

- paediatric patients (at least 4 weeks of age and weighing at least 3 kg) who have pneumonia due to SARS-CoV-2, and who require supplemental oxygen.*
- adults and paediatric patients (weighing at least 40 kg) who do not require supplemental oxygen and who are at high risk of progressing to severe COVID-19.*

*The decision to approve this medicine has been made based on limited data. More comprehensive evidence is required to be submitted.*

*The Delegate notes that, based on 50% weight for age percentiles, a 40 kg child is likely to be about 12 years of age. Therefore, this maps closely to the current US FDA indication, that specifies paediatric patients aged over 12 years of age in this indication.*

*[...]*

*The Delegate notes Pinetree trial does not provide any direct evidence to support for the use of remdesivir in paediatric patients in this proposed indication because it only enrolled three patients to*

*active therapy under the age of 18 years of age and five to placebo. This is not a sufficient basis for a stratified paediatric analysis of the efficacy or safety of remdesivir in this group.*

[...]

*On balance, the ACM was of the view that the risk-benefit is likely to be favourable in paediatric patients at high risk of progressing to severe COVID-19, particularly given the lack of approved treatments currently available to this small cohort.*

### **Expertengutachten**

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

### **Medizinischer Bedarf**

Trotz der ergriffenen präventiven Massnahmen und dem Wechsel in ein endemischeres Setting von COVID-19 in der Schweiz bleibt ein medizinischer Bedarf an therapeutischen Massnahmen gegen eine schwere COVID-19 Erkrankung weiterhin bestehen. Dies auch aufgrund von Herausforderungen wie medizinische Kontraindikationen gegen Impfungen, die Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe bei Risikopatienten, Langzeitfolgen der Erkrankung oder das Auftreten neuer Virusvarianten. Deswegen werden nach wie vor effektive Behandlungen für alle klinisch relevanten Virusvarianten von COVID-19 benötigt, die die vorhandenen Massnahmen ergänzen und erweitern.

Kinder leiden häufiger an einer asymptomatischen Infektion oder einer leichten Erkrankung, können aber auch eine schwere und kritische Erkrankung entwickeln. Das Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs ist bei Kindern mit Begleiterkrankungen erhöht. In der Schweiz gibt es derzeit keine zugelassenen antiviralen Behandlungen für COVID-19 bei Kindern. Entsprechend besteht ein medizinischer Bedarf an sicheren und wirksamen Therapien.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Basierend auf der Datenlage zur Wirksamkeit von RDV in den beantragten Indikationen und den Empfehlungen aktueller Guidelines ergeben sich folgende Plätze in der Therapie nach Indikation:

- Hospitalisierte COVID-19 Patienten mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf ab einem Alter von 4 Wochen
  - Erste Wahl für die Frühbehandlung ( $\leq 7$  Tage nach Symptombeginn)
- Ambulante COVID-19 Patienten mit höchstem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf
  - 2. Wahl nach Nirmatrelvir (bei dessen Kontraindikation/Unverträglichkeit) für die Frühbehandlung ( $\leq 7$  Tage nach Symptombeginn)

Die zur Verfügung stehende Datenlage ist bezüglich der Wirksamkeit von RDV bei aktuellen Virusvarianten sowie Immunsupprimierten / -defizienten, geimpften und genesenen Patienten mit Unsicherheiten verbunden. Die Definition von Patienten mit erhöhtem Risiko wird in der vorhandenen Literatur und je nach Land nicht einheitlich angewendet. Die aktuellen SSI-Richtlinien haben entsprechend Kriterien für Hochrisikopatienten im ambulanten Bereich, sowie Konditionen für eine antivirale Therapie im stationären Bereich bestimmt, an welchen sich das BAG für die Vergütung von VEKLURY orientiert. Im Weiteren liegen dem BAG auch keine klaren Daten zum Nutzen eines Therapiestartes später als 7 Tage vor. Hier orientiert sich das BAG ebenfalls an den Empfehlungen der SSI (siehe Limitierung).

Aufgrund des Applikationsweges von VEKLURY wird das Arzneimittel primär im stationären Setting sowie in spezialisierten ambulanten Zentren verabreicht ([Liste spezialisierter Zentren](#)).

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV in der Hauptindikation der stationären Behandlung erwachsener Patienten
- ohne TQV in den Nebenindikationen der ambulanten Behandlung erwachsener Patienten sowie der stationären und ambulanten pädiatrischen Behandlung ohne Innovationszuschlag,

- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 13. November 2023, Preisen aus 5 Referenzländern (D, DK, NL, UK, BE) und Wechselkursen zu Fr. 0.98/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1319/DKK und Fr. 0.0889/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP) [Fr.]
Trockensub, 100mg, 1 Durchstf	404.53

- unter Berücksichtigung des bisher im stationären Bereich vergüteten FAP:

Trockensub, 100mg, 1 Durchstf	Fr. 380.50
-------------------------------	------------

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Trockensub, 100mg, 1 Durchstf	Fr. 380.50	Fr. 453.20

- mit einer Limitierung:

*Befristete Limitierung bis 31.12.2026*

*„VEKLURY als antivirale Monotherapie wird bei einer Behandlung einer bestätigten Covid-19 Infektion (Symptomatik und positiver Erregernachweis Antigen/PCR) in folgenden Fällen vergütet:*

- *Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder andere nicht-invasive Beatmung zu Beginn der Behandlung)*
- *zur Frühbehandlung (innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn, ausser bei immunsupprimierten Personen) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und bei welchen gemäss der aktuell gültigen Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI) <https://www.sginf.ch/guidelines/guidelines-overview.html> ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht.*

*Für die frühzeitige ambulante Behandlung von Hochrisikopatienten die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen wird für eine Erkrankung maximal eine Dosierung von 400mg während 3 Tagen vergütet (Tag 1: 200mg, Tag 2: 100mg; Tag 3: 100mg).*

*Die ambulante Behandlung muss durch entsprechend spezialisierte Zentren oder Universitätsspitäler (<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/heilmittel/COVID-19/liste-kant-zentren-mak-covid-2021.pdf.download.pdf/Liste%20der%20kantonalen%20Zentren.pdf>) eingeleitet werden.“*

- mit folgenden Auflagen:

#### Wirksamkeit

- Bei Auftreten neuer COVID-19-Virusvarianten verpflichtet sich die Zulassungsinhaberin dem BAG Daten zur in-vitro Wirksamkeit von VEKLURY gegenüber diesen Virusvarianten schnellstmöglich einzureichen.
- Sollten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsrelevanten Daten verfügbar sein (weitere Studien oder Real-World-Daten) sollen diese ebenfalls eingereicht werden sobald verfügbar.
- Sollten die eingereichten Daten neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, wird das BAG die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV sofort neu evaluieren und VEKLURY gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken.

#### Wirtschaftlichkeit

- 18 Monate nach befristeter Aufnahme von VEKLURY in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von VEKLURY zu überprüfen. Dem BAG ist hierzu 18 Monate nach befristeter Aufnahme von VEKLURY in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen. Kommt es bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach 18 Monaten zu einer Preissenkung von VEKLURY, werden die Rückzahlungen/Unit des Preis-Volumen-Modells entsprechend angepasst.

## **5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Dezember 2026.**