



(21439) VEKLURY, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. September 2022

1 Zulassung Swissmedic

VEKLURY wurde von Swissmedic per 24. Mai 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

„Veklury is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults:

- with pneumonia requiring supplemental oxygen,
- who do not require supplemental oxygen or hospitalisation for COVID-19 and who are at risk of developing a severe COVID-19 course.

(see “Properties/Effects”). ”

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

COVID-19 kann als Krankheit mit 2 überlappenden Phasen angesehen werden. Die erste Phase (6-10 Tage nach Infektion) zeichnet sich durch eine hohe Virusreplikation und einer möglichen Pneumonie aus. In dieser Phase haben antivirale Therapien einen potentiellen Nutzen.

Die zweite Phase, die sich bei einer Minderheit der Patienten nach etwa 6-10 Tagen entwickelt (ev. früher bei der Delta-Variante), ist durch eine stark dysregulierte Immunantwort mit einem ARDS-ähnlichen Syndrom und Multiorganerkrankungen gekennzeichnet. Die Virusreplikation nimmt bei ansonsten immunkompetenten Patienten ab. Diese zweite Phase ist bei einer Minderheit der infizierten Patienten klinisch relevant, kann aber mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung verbunden sein. ¹

Wirkmechanismus gem. Fachinformation

„Remdesivir is an adenosine nucleotide prodrug that is metabolised within host cells to form the pharmacologically active nucleoside triphosphate metabolite. Remdesivir triphosphate acts as an analog of adenosine triphosphate (ATP) and competes with the natural ATP substrate for incorporation into nascent RNA chains by the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase, which results in delayed chain termination during replication of the viral RNA. As an additional mechanism, remdesivir triphosphate can also inhibit viral RNA synthesis following its incorporation into the template viral RNA as a result of read-through by the viral polymerase that may occur in the presence of higher nucleotide concentrations. When remdesivir nucleotide is present in the viral RNA template, the efficiency of incorporation of the complementary natural nucleotide is compromised, thereby inhibiting viral RNA synthesis. “

Standard of Care

Folgende Therapieoptionen sind gem. schweizerischer Gesellschaft für Infektiologie (SSI) vorhanden. Der Beginn der Therapie erfolgt in Abhängigkeit der Symptomatik und Risikofaktoren.

¹ Guidelines.ch



Ambulante Therapie in der Frühphase der Infektion

- Alle Personen mit beginnender Infektion der unteren Atemwege und Auftreten von respiratorischen Symptomen: Inhalative Steroide.
- Frühbehandlung (möglichst innerhalb 5 Tagen nach Symptombeginn) bei Personen² mit deutlich erhöhtem Komplikationsrisiko und milder Erkrankungsform³ mit
 - Nirmatrelvir / Ritonavir (PAXLOVID)
 - Remdesivir (VEKLURY)
 - Monoklonale Antikörper wie Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD) oder Sotrovimab (XE-VUDY)

Stationäre Therapie Frühphase

- Remdesivir
- mAB können bei Patienten noch ohne Antikörperantwort auf SARS-CoV2 eingesetzt werden

Stationäre Therapie 2. Phase

In dieser zweiten Phase können immunmodulierende Behandlungen (Kortikosteroide, möglicherweise Interleukin-6-Rezeptor (IL-6R)-Antagonisten) die Sterblichkeit nachweislich verringern.

- Erstlinientherapie: Dexamethason, Prednison, Methylprednison 7-10 Tage oder länger
- In zweiter Linie: Tocilizumab (IL-6 Inhibitor) oder Baricitinib (JAK-Inhibitor, nicht in Kombination mit Tocilicumab oder Remdesivir⁴)

Im Bereich der Antiviralen Therapien können laut der deutschen Fachgruppe COVRIIN nebst VEKLURY aktuell PAXLOVID (Nirmatrelvir/Ritonavir, bedingte Zulassung in EU, nicht zugel. In CH) und LAGEVRIO (Molnupiravir, Keine Zulassung in CH/EU) verwendet.

Studienlage

Hierzu wurde durch die Zulassungsinhaberin im Key Facts-Formular folgendes ausgeführt:

„In der pivotalen Phase III ACTT-1 Studie, welche hospitalisierte COVID-19-Patienten mit Evidenz für eine Beteiligung der tieferen Atemwege einschloss, reduzierte VEKLURY die mediane Zeit bis zur Genesung statistisch signifikant ($p < 0.001$) um 5 Tage und verringerte die Mortalität.⁵

Die Phase III Studie (GS-US-540-5773) zeigte bei hospitalisierten Patienten mit schwerem COVID-19 (Pneumonie mit reduziertem Sauerstofflevel), dass die Gabe von VEKLURY über 5 Tage vs. 10 Tage zu einer vergleichbaren klinischen Verbesserung ($p = 0.14$) nach 14 Tagen führte.⁶ Bei einer vergleichenden Analyse dieser Remdesivir-behandelten Kohorte mit einer Kohorte, welche eine Standard of Care Behandlung (SOC) erhielt, ermöglichte VEKLURY eine statistisch signifikant erhöhte Genesung sowie eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität um 62% (Messpunkt Tag 14).⁷

In der Phase III Zulassungsstudie (GS-US-540-5774) zeigte die 5-tägige VEKLURY-Behandlung bei hospitalisierten Patienten mit moderatem COVID-19 (Pneumonie ohne reduzierte Sauerstofflevel) eine statistisch signifikante ($p = 0.02$) um 65% höhere Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verbesserung an Tag 11 im Vergleich zur Placebo-Gruppe.⁸ Die WHO SOLIDARITY Studie zeigte, dass VEKLURY bei hospitalisierten, nicht-beatmeten Patienten, die Sauerstoff erhielten, die Mortalität statistisch signifikant ($p = 0.03$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Standard of Care) reduziert.⁹“

Für die Indikation im Ambulanten Bereich liegt folgende pivotalen Phase III Studie vor:

² Alter ≥ 12 / Gewicht ≥ 40 kg

³ Gem. Kriterienliste SSI

⁴ Die Zulassung von Swissmedic verlangt die gleichzeitige Anwendung von Remdesivir. Dies ist auf die Studie zurückzuführen, die zur Zulassung führte, während eine neuere Studie eine Verringerung der Sterblichkeit ohne Remdesivir zeigt [Kalil et al, doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3]. Daher ist eine zusätzliche Anwendung von Remdesivir nicht erforderlich.

⁵ Beigel, J.H. et al., 2020

⁶ Goldmann, J.D. et al., 2020

⁷ Olender S.A. et al., 2021

⁸ Spinner, C.D. et al., 2020

⁹ WHO SOLIDARITY TRIAL CONSORTIUM, 2022

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 ≤ 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.
- ≥ 12 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für die Progression zu einem schweren COVID-19 Verlauf (Krankenhausaufenthalt)

Als Risikofaktoren wurden folgende Erkrankungen berücksichtigt:

- ≥ 60 Jahre
- Bluthochdruck
- Kardiovaskuläre / zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Diabetes mellitus
- Adipositas (Bodymassindex (BMI) ≥ 30 kg/m²)
- 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
- ALT oder AST $\geq 5x$ upper limit of normal (ULN) beim screening oder innerhalb der vorherigen 90 Tage
- Kreatinin clearance < 30 ml/min (≥ 18 Jahre) oder estimated glomerular filtration rate (eGFR) > 30 ml/min/1.73m² (> 18 Jahre) beim screening oder innerhalb der vorherigen 90 Tage
- Stillende Frauen

Charakterisierung der untersuchten Population:

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. ≥ 60 Jahre) und Region (USA (94.5%) vs. ausserhalb UA) stratifiziert.

Die Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 50 Jahre alt (30% waren ≥ 60 Jahre) mit 48% Frauen. Der mediane BMI war 30.7 kg/m². 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.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

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±1.75	6.28±1.79	6.29±1.77

* Plus-minus values are means ±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 1: 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 Placeboinfusionen
 Der letzte Follow-up erfolgte an Tag 28.

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.

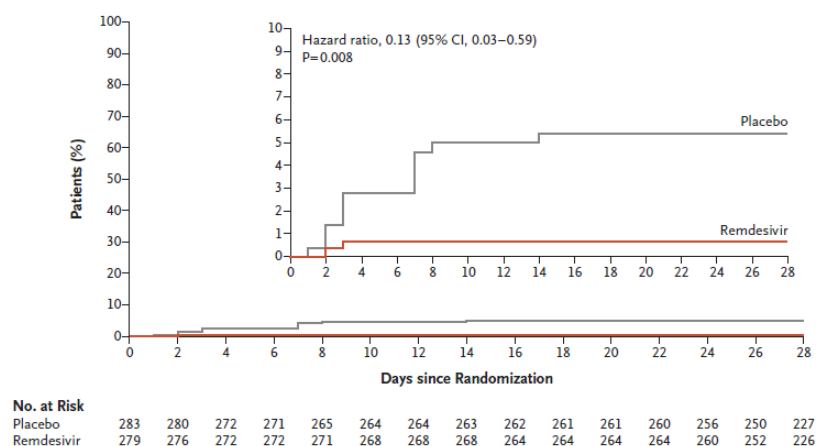


Abbildung 2: Kaplan-Meier Schätzung für die Zeit bis zur COVID-19 bedingter Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28

Wichtige 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)

Sicherheit / Verträglichkeit

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

Häufigkeit	Nebenwirkung
Selten	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt	anaphylaktische Reaktion
Häufig	Kopfschmerzen
Nicht bekannt	Sinusbradykardie*
Häufig	Übelkeit
Sehr häufig	erhöhte Transaminasen
Häufig	Hautausschlag
Sehr häufig	verlängerte Prothrombinzeit
Selten	Infusionsbedingte Reaktion

* Nach der Markteinführung berichtet, normalisierte sich üblicherweise innerhalb von 4 Tagen nach der letzten Gabe von Remdesivir ohne zusätzliche Intervention

Erhöhte Transaminasen

Gem. Fachinformation (Stand September 2021): „*Transaminase elevations have been observed in the Veklury clinical studies, including in healthy volunteers and patients with COVID-19. Liver function should be determined in all patients prior to starting Veklury and should be monitored while receiving it as clinically appropriate. No clinical studies with Veklury have been conducted in patients with hepatic impairment. Veklury should only be used in patients with hepatic impairment if the potential benefit outweighs the potential risk.*“

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 INR (überwiegend Grad 1 – 2) bei Patienten, die Remdesivir erhielten, höher als bei denen, die Placebo erhielten. Es wurde jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Blutungsereignissen zwischen den beiden Gruppen beobachtet.

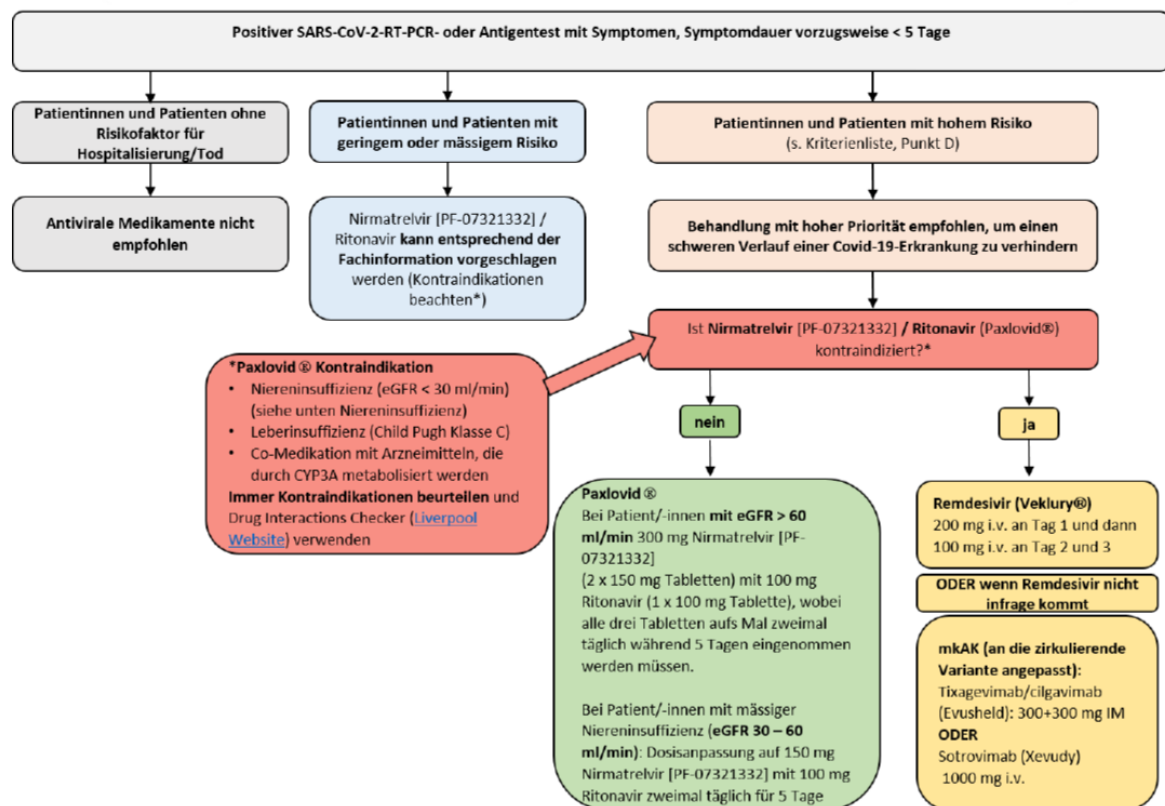
Resistenzbildung

Es liegen keine klinischen Daten zur Entwicklung einer SARS-CoV-2 Resistenz gegen Remdesivir vor.

Medizinische Leitlinien

SSI-Guidelines zur frühzeitigen ambulanten Therapie von Hochrisikopatienten (Stand 04.08.2022)

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



„Remdesivir ist eine mögliche Alternative für eine frühzeitige Behandlung. Eine dreitägige Behandlung mit 200 mg an Tag 1 und dann 100 mg/Tag hat sich in einer Studie als wirksam erwiesen, die Zahl der Spitalaufenthalte zu verringern, aber es wurde kein Einfluss auf die Sterblichkeit beobachtet.“

Dies gilt für Risikopatienten¹⁰ ab 12 Jahren (≥ 40 kg) mit mildem Covid-19 und vorzugsweise innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome.

SSI-Guidelines zur stationären Therapie

In der ersten Phase der Erkrankung werden mAB's und 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 (≤ 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. The WHO has issued a conditional recommendation against the use of remdesivir.

Remdesivir remains a treatment option that can be considered in hospitalized patients, with pneumonia, and in need of oxygen supplementation. [...] A 5 day-course of treatment costs 2400 CHF. It is reimbursed by a "Zusatzentgelt"“

Empfehlungen COVRIIN (DE) zu Remdesivir (Stand Juni 2022)

- „Therapiealternative bei Patienten ohne O2-Pflichtigkeit (ambulante oder hospitalisierte Patienten, z.B. bei nosokomialer Infektion) mit Risiko für schweren Verlauf von COVID-19 (ungeimpfte/unvollständig geimpfte bzw. Pat. mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfversagen analog der STIKO

¹⁰ Gem. Kriterienliste SSI: HIV-Infektion ($CD4+ < 200/\mu$, vererbte Immunschwäche, Sichelzellenanämie, fest-Organ Transplantierte, Hämatologische Malignitäten, Behandlung mit B-Zell depletierenden Therapien, Bruton-Tyrosin-Kinase-Hemmer, immunsuppressiver Kombinationstherapien

Impfempfehlungen), falls neutralisierende mAB oder Nirmatrelvir/Ritonavir keine Option darstellen (z.B. wenn neutralisierende mAB für aktuell epidemische SARS-CoV-2-Variante nicht verfügbar sind; bei Kontraindikationen oder Risiko schwerwiegender Interaktionen unter Nirmatrelvir/Ritonavir)

- Zu erwägen bei Patienten mit Pneumonie und Low-Flow O₂-Pflichtigkeit
- Keine Empfehlung bei Patienten mit mechanischer Beatmung (inkl. ECMO)
- Einsatz frühzeitig (bis max. 7 Tage nach Symptombeginn, danach nur in ausgewählten Fällen)
- Therapiedauer soll im Regelfall 5 Tage nicht überschreiten (max. 10 Tage), bei Patienten ohne zusätzlichen O₂-Bedarf: 3 Tage
- Tägliche Kontrolle der Transaminasen und Nierenfunktionsparameter [...]
- Koadministration mit Dexamethason oder JAKI möglich“

Vorschlag für den Entscheidungsprozess bei der Auswahl der antiviralen Therapie

(individuelle Abwägung der möglichen Therapieoptionen, bei Komplexen Fällen nach infektiologischer Beratung, s.o.):

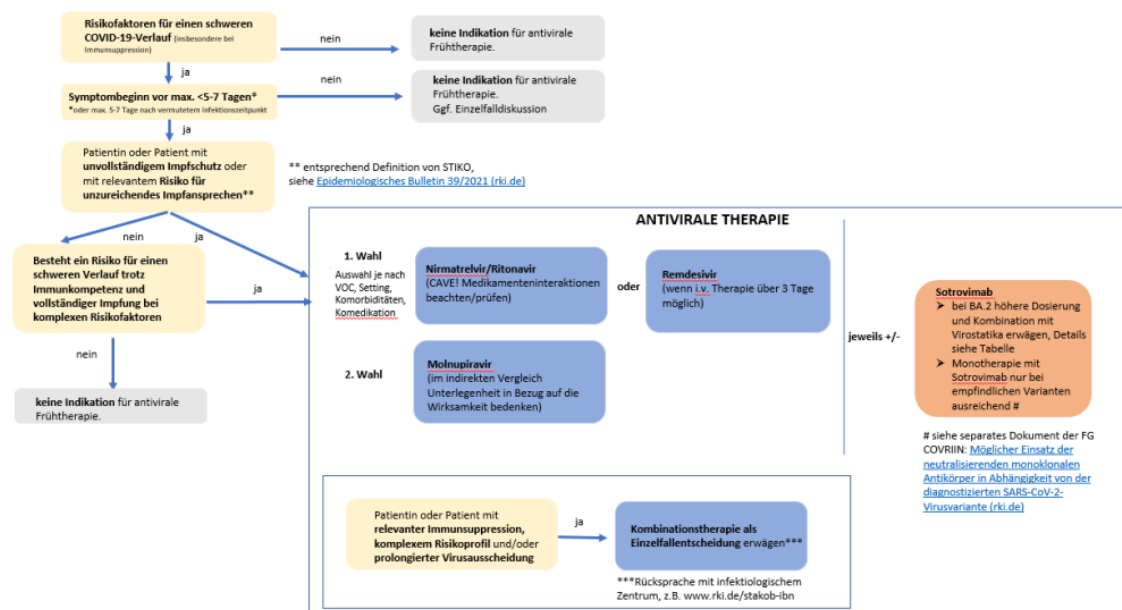


Abbildung 3: Empfehlung der deutschen Fachgruppe COVRIIN zur Auswahl der antiviralen Therapie. Stand 03.05.2022

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

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

Wirksamkeit bei den verschiedenen SARS-CoV-2 Varianten

Bei In-vitro-Tests mittels N-Protein-ELISA-Assay zeigte Remdesivir gegen klinische Isolate von SARS-CoV-2-Varianten, die in der viralen Polymerase die P323L-Substitution aufwiesen, einschließlich Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) und Delta (B.1.617.2), im Vergleich zu früheren SARS-CoV-2 Linien (Linie A) eine vergleichbare antivirale Aktivität ($\leq 1,5$ -fache Veränderung)¹¹ Es wurden keine Daten von der Zulassungsinhaberin bezüglich der Wirksamkeit von Remdesivir bei der Omikron-Variante eingereicht.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Eine frühe Remdesivir Behandlung von ungeimpften COVID-19 Patienten mit Risiko für einen schweren Verlauf führte zu signifikant weniger Hospitalisationen im Vergleich zu Placebo. Die NNT / 28 Tage beträgt 22 Patienten. Einen Effekt auf die Mortalität konnte nicht gezeigt werden. Remdesivir zeigt ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil.

Die in der Studie einbezogenen Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf decken sich grösstenteils mit den Risikofaktoren gemäss der Kriterienliste der SSI. Die Mehrheit der Patienten hatten Risikofaktoren wie Diabetes (~60%), Übergewicht (~55%, BMI ≥ 30 kg/m²), Bluthochdruck

¹¹ Deutsche Fachinformation

(~50%) oder Chronische Lungenerkrankungen (~25%). Übergewicht wird nicht als Risikofaktor gem. SSI bewertet.

Zur Wirksamkeit von Remdesivir gegen die aktuell vorherrschende Omikron-Variante wurden keine Daten eingereicht.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

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 September 2021) sollen am 1. Tag 200mg und an den darauffolgenden Tagen jeweils 100mg Remdesivir infundiert werden. Ambulante Patienten ohne Sauerstoffbedarf werden für 3 Tage behandelt.

Dementsprechend benötigt eine Behandlung 4 Packungen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic (Vorbescheid Gutheissung 03. März 2022)

Unter «Aspekte Clinical Assessment»:

„In unserer Begutachtung eingereichter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine bedeutenden Bedenken zum eingereichten Gesuch.“

Vorgesehene Auflagen:

- *„Die von der EMA/CHMP als post-authorisation measure verlangte post-hoc-Analyse des primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkts, stratifiziert nach dem Serostatus bei Studienbeginn, um dessen potenzielle Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Remdesivir zu bestimmen, sind der Swissmedic auch vorzulegen. Bitte teilen Sie uns mit, wann diese Analyse voraussichtlich zur Verfügung stehen wird.“*
- *Zusätzlich soll der finale Virologie Bericht der Studie GS-US-540-9012 bei Verfügbarkeit eingereicht werden. Bitte teilen Sie uns mit, wann dieser Bericht voraussichtlich zur Verfügung stehen wird.“*

EMA (EPAR 16. Dezember 2021)

„Overall, the submitted efficacy data of study 9012 demonstrated a beneficial effect of remdesivir in preventing disease progression in high-risk, non-hospitalised and unvaccinated COVID-19 patients. [...] RDV was well tolerated in studies with moderate COVID-19 patients. No new safety signal could be identified based on data provided.“

Die EMA identifiziert unter Punkt 3.7.2 das Fehlen des in-vivo proof-of-concepts und fehlende Daten zu den Serostati der Patienten als relevante Risikofaktoren:

„However, based on currently available data on the natural course of COVID-19, it is anticipated that the window of opportunity for an antiviral, such as remdesivir is early in the disease course. The benefit of earlier treatment with antivirals refers to their potential to reduce viral load in times when viral replication is high, i.e. early during the COVID-19 disease course, and thereby avoiding clinical deterioration. However, all conducted studies with remdesivir failed to demonstrate the in-vivo proof-of-concept related to the remdesivir’s mechanism of action. This is surprising, considering that in other antiviral treatment trials in vivo proof of concept by nasopharyngeal swab samples was demonstrated. In view of the apparent lack of in vivo antiviral activity/proof of concept, the benefit of earlier treatment with remdesivir and the place of remdesivir in the landscape of COVID-19 disease course and therapies remains unclear.“

[...] As no vaccinated patients were enrolled in study 9012, which should be reflected in section 5.1 of the SmPC, it remains unclear, if the magnitude of benefit of remdesivir documented in study 9012 in unvaccinated patients is applicable to a population comprising vaccinated and/or naturally primed seropositive subjects. Furthermore, the impact of the baseline serostatus on the efficacy outcome remains currently unclear.

3.7.3. Additional considerations on the benefit-risk balance

Clinical data of the Solidarity trial and the DisCoVeRy trial do not indicate a beneficial effect of remdesivir in the treatment of patients with COVID-19 independent of disease severity. Of particular interest are the viral load data that were evaluated in the DisCoVeRy trial that do not indicate an antiviral activity of remdesivir, neither in the overall population, nor in the moderate disease stratum (see procedure EMEA/H/C/005622/LEG/031). “

Folgende Auflagen wurden der Zulassungsinhaberin gestellt:

- „The MAH should submit a post hoc analyses of the primary and secondary efficacy endpoint stratified by baseline serostatus that will be available in Q1 2022.
- The MAH committed to provide the final virology report in the first half of 2022, which will include sequencing analyses for participants with viral load above LLOD on Day 14, and a phenotypic analysis for clinical isolated with treatment emergent amino acid substitutions in nsp12 compared to their baseline samples .

Note: The antiviral activity against variants should be also further characterised. However, this is covered by SOB number 12 and therefore, there is no need to create a new measure for this issue. The pharmacovigilance plan is also updated. “

FDA

Die FDA hat die Indikationserweiterung für nicht hospitalisierte Patienten, welche ein erhöhtes Risiko für eine Progression zu einem schweren Verlauf von COVID-19 haben, am 21. Januar 2022 gutgeheissen.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG/G-BA

(G-BA: laufendes Verfahren seit 15. Januar 2022, Beschlussfassung voraussichtlich Juli 2022)

Die Nutzenbewertung des IQWiG vom 11. April 2022 enthält unter Punkt 2.5.2 folgende Aussagen:

„In der Gesamtschau zeigt sich für die Studienpopulation ein positiver Effekt von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19.

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für ungeimpfte Patientinnen und Patienten. Für geimpfte Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor und ein Evidenztransfer ist aufgrund der beschriebenen Unterschiede bei der Immunantwort in Abhängigkeit vom Impfstatus nicht möglich.

Für ungeimpfte Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

[...] Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig vom Impfstatus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. “

COVID-19 rapid guideline (NICE/SMC)

Die Guideline empfiehlt Remdesivir für eine 3 Tägige Behandlung von erwachsenen COVID-19 Patienten ab 12 Jahren (≥ 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. “

Medizinischer Bedarf

Trotz der Erfolge präventiver Massnahmen in der Schweiz bleibt ein medizinischer Bedarf an therapeutischen Massnahmen gegen eine schwere COVID-19 Erkrankung weiterhin bestehen. Herausforderungen in Form von Impfzögern, medizinische Kontraindikationen gegen Impfungen, immungeschwächte Personen und das globale Auftreten von neuen Virusvarianten, die sich der impfstoffinduzierten Immunität entziehen könnten, tragen zu einer Anzahl von COVID-19 Patienten bei, die eine solch medizinische Versorgung benötigen. Deswegen werden nach wie vor effektive Behandlungen für alle klinisch relevanten Virusvarianten von COVID-19 benötigt, die die vorhandenen Massnahmen zur Eindämmung der Pandemie ergänzen und erweitern.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Wirksamkeit bei geimpften Patienten und der Einfluss des Serostatus auf den Therapieerfolg sind basierend auf der pivotalen Studie unklar. Da der Anteil an genesenen und/oder geimpften Risikopatienten schätzungsweise überwiegt und tendenziell grösser wird, erachtet das BAG das Kriterium der Zweckmässigkeit mit einer Limitierung (vgl. unten) als befristet erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30.09.2023

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

- *für Erwachsene mit einer Pneumonie die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert und*
- *zur Frühbehandlung bei Erwachsenen ohne Sauerstoffsupplementierung mit deutlich erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf.*

Die 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 und innerhalb den aktuell gültigen Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI) und der obgenannten Indikationen entsprechend der in der Fachinformation für diese Indikation vorgegebenen Dosierungsempfehlungen erfolgen.

Aufgrund des Direktvertriebs ist die Zulassungsinhaberin verpflichtet, den festgelegten Betrag von Fr. 63.96 vom Fabrikabgabepreis bei der Rechnungsstellung abzuziehen. Die Leistungserbringer sind verpflichtet, diesen Rabatt an den Kostenträger weiterzugeben (Art. 56 Abs. 3 lit. b KVG). Zuzüglich Vertriebsanteil ergibt sich ein zu verrechnender Betrag von Fr. 453.20. Im stationären Bereich erfolgt die Vergütung über das festgelegte Zusatzentgelt entsprechend dem wirtschaftlichen FAP.“

- mit folgenden Auflagen:
 - Sobald diese verfügbar, reicht die Gilead Sciences Switzerland Sàrl dem BAG Daten zu in-vitro Wirksamkeit von VEKLURY gegenüber den vorherrschenden Omikron-Varianten sowie den finalen Virologie Bericht der Studie GS-US-540-9012 ein.
 - Die Gilead Sciences Switzerland Sàrl verpflichtet sich VEKLURY nur direkt zu vertreiben und die Verrechnung gemäss nachfolgendem Punkt durchzuführen.
 - Bei einem Direktvertrieb verpflichtet sich die Gilead Sciences Switzerland Sàrl VEKLURY an die Spitäler und Spezialisierten Zentren zum wirtschaftlichen Nettopreis zuzüglich MwSt. von 2.5% auszuliefern. Die Spitäler und Spezialisierten Zentren sind darüber zu informieren, welche Preise den Kostenträgern zu verrechnen sind. Bei einer Anwendung im Ambulanten Bereich ist der an die Kostenträger zu verrechnende Betrag Fr. 453.20, entsprechend dem Nettopreis plus dem Vertriebsanteil nach Artikel 38 der Krankenpflege-Leistungsverordnung vom 29. September 1995 (KLV).
 - Die Zulassungsinhaberin verpflichtet sich, alle betroffenen Parteien (beliebte Spitäler und Zentren, Versicherer, SwissDRG) über die Art der Verrechnung und die effektiv zu vergütende Beträge (gestützt auf Art. 56 Abs 3 des KVG) zu informieren.
 - Die Zulassungsinhaberin verpflichtet sich, dem BAG nach 6 Monaten und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Absätze und Nettoumsätze von VEKLURY anzugeben.
 - Das BAG gibt Krankenversicherern und der SwissDRG auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung VEKLURY bekannt. Diese Informationen sind ist auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL, Festlegung von Zusatzentgelt für den stationären Bereich) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Gilead Sciences Switzerland Sàrl soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 1 Jahr. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (30.09.2023) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von VEKLURY ab dem 01. Oktober 2023 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
 - (21439) VEKLURY muss per 01. Oktober 2022 bzw. mit Rechtsmittelverzicht per 01. September 2022 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.
- ohne TQV
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 11. August 2022, Preisen aus den Referenzländern NL und UK und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP) [Fr.]
Trockensub, 100mg, 1 Durchstf	444.46

- unter Berücksichtigung des bisher im stationären Bereich vergüteten FAP
- zu einem Preis von:

	FAP	PP
Trockensub, 100mg, 1 Durchstf	Fr. 444.46	Fr. 526.65

- Das BAG erachtet den bisher im stationären Bereich vergüteten FAP als wirtschaftlich. Entsprechend ist die Gilead Sciences Switzerland Sàrl verpflichtet die Differenz von Fr. 63.96 vom gelisteten SL-FAP zum wirtschaftlichen Preis bei der Verrechnung an Dritte abzuziehen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. September 2023.