

# **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer



## **Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Remdesivir  
COVID-19,  $\geq$  12 Jahre, Erfordernis  
zusätzlicher Sauerstoffzufuhr**

Berlin, den 22. Juli 2021

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1143,

Auftrag: A21-38, Version 1.0, Stand: 29.06.2021:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4565/2021-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Remdesivir\\_D-665.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4565/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Remdesivir_D-665.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2021-04-01-D-665:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/671/>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Einleitung .....	4
Arzneimittel .....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	4
Eingeschlossene Studien .....	5
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung .....	7
Studienendpunkte .....	9
Bewertung von Effektivität und Sicherheit .....	12
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	13
Fazit .....	14
Literaturverzeichnis.....	14

## **TEIL 1: Allgemeine Aspekte**

### **Einleitung**

COVID-19 (Coronavirus-Krankheit 2019) wird durch ein neuartiges, erstmalig im Dezember 2019 nachgewiesenes Coronavirus (SARS-CoV-2) verursacht. Aufgrund der leichten Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 hat sich COVID-19 innerhalb kurzer Zeit weltweit ausgebreitet und wurde am 11. März 2020 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Pandemie eingestuft. In den meisten Fällen manifestiert sich die Erkrankung als Atemwegsinfektion mit den Leitsymptomen Husten, Fieber und Schnupfen, oft in Kombination mit neurologischen (v. a. Geschmacks- und Geruchsverlust) und gastrointestinalen Symptomen. COVID-19-Verläufe variieren stark in ihrem Schweregrad von asymptomatischen Verläufen bis hin zu Pneumonien mit Lungenversagen und Tod (1). Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs sind neben männlichem Geschlecht und Alter (> 50 Jahre) auch vorbestehende Komorbiditäten sowie Adipositas und Rauchen (2). Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit COVID-19 werden fortlaufend dem aktuellen Kenntnisstand angepasst. Von internationaler Bedeutung ist hierbei die Living Guideline der WHO „Therapeutics and COVID-19“ (3). Für den deutschen Versorgungskontext relevant ist darüber hinaus insbesondere die S3-Leitlinie zur stationären Behandlung von Patienten mit COVID-19 (4).

### **Arzneimittel**

Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Prodrug, das in Wirtszellen zum wirksamen Nucleosidtriphosphat-Metaboliten umgewandelt wird. Remdesivirtriphosphat wirkt als ein Analogon von Adenosintriphosphat (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in entstehende RNA-Ketten durch die SARS-CoV-2-RNA-abhängige RNA-Polymerase. Dies führt zu einer verzögerten Kettenterminierung während der Replikation der viralen RNA und damit zur Hemmung der Virusreplikation.

Remdesivir ist bedingt zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder nichtinvasive Beatmung zu Beginn der Behandlung).

## **TEIL 2: Spezifische Aspekte**

### **Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)**

Der Zusatznutzen von Remdesivir wird bewertet bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer COVID-19-Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low-Flow-Sauerstofftherapie [LFO] oder High-Flow-Sauerstofftherapie [HFO] oder eine andere nichtinvasive Beatmung [NIV] zu Therapiebeginn). [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, S. 11, S. 18]

**Tabelle 1:** Fragestellungen der Nutzenbewertung von Remdesivir

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nichtinvasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach Maßgabe des Arztes <sup>b</sup>
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: In der Therapie nach Maßgabe des Arztes sind sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nichtmedikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019	

Die „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ orientiert sich im deutschen Versorgungskontext an der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Nach derzeitigem Stand (17.05.2021) beinhaltet die ZVT entsprechend dieser Leitlinie unter anderem folgende Maßnahmen (4):

- Umsetzung spezifischer Beatmungstherapiekonzepte
- die konsequente Durchführung einer Thromboembolieprophylaxe, in Einzelfällen bis hin zur therapeutischen Antikoagulation
- bei schwerer oder kritischer COVID-19-Erkrankung eine Therapie mit Dexamethason
- Tocilizumab bei progredient schwerer COVID-19-Erkrankung, nicht jedoch bei fehlendem oder niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung

### Eingeschlossene Studien

Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden vier multizentrische, randomisierte Studien vorgelegt: [IQWiG Dossierbewertung, S. 12–18, S. 22–25; S. 55–56; Dossier pU, Modul 4A, S. 55–85]

- ACTT-1
- SOLIDARITY
- CAP-2
- GS5774-A

Durch die AkdÄ wurde darüber hinaus eine weitere randomisierte, monozentrische Studie aus Indien identifiziert (zum Studiendesign siehe unten) (5).

Die Studie CAP-2 wurde ausschließlich in China durchgeführt und aufgrund eines Rückgangs der Neuerkrankungen vor Erreichen der ursprünglich angestrebten Fallzahl abgebrochen.

In den vorgelegten Studien erhielten alle Patienten im Interventionsarm Remdesivir in zulassungskonformer Dosierung (200 mg an Tag 1, gefolgt von täglich 100 mg) zusätzlich zur zentrumsüblichen Therapie. In den Studien ACTT-1 und CAP-2 erfolgte eine doppelte Verblindung mit Placebovergleich, in den Studien SOLIDARITY und GS5774-A eine offene Behandlung. Die vorgesehene Behandlungsdauer mit Remdesivir betrug

– mit Ausnahme eines Arms der Studie GS5774-A – zehn Tage. Eine Nachbeobachtung erfolgte über 28 bzw. 29 Tage.

Die Studie SOLIDARITY untersuchte als primären Endpunkt die krankenhauserne Mortalität (Tag 28), die Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A die Gesamtmortalität zum Studienende (Tag 28 bzw. 29) als sekundären Endpunkt. Diese Beobachtungszeiten sind aus Sicht der AkdÄ akzeptabel, wünschenswert wäre jedoch eine Erfassung der Mortalität bis Tag 90 gewesen.

Primärer Endpunkt der Studie ACTT-1 war die Zeit bis zur „Erholung“, operationalisiert als Zeit bis zur Entlassung aus stationärer Behandlung oder – bei fortgesetzter Hospitalisierung – fehlendem Bedarf einer medizinischen Versorgung. Als „erholt“ galten entsprechend auch Patienten, die nach ihrer Entlassung weiterhin in ihrer Aktivität eingeschränkt waren oder eine Sauerstofftherapie zu Hause benötigten. Trotz unterschiedlicher Ordinalskalen ist die Operationalisierung des Endpunktes „Erholung“ in den Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A weitestgehend deckungsgleich.

Alle vorgelegten Studien schlossen stationär behandelte Patienten mit gesicherter COVID-19-Erkrankung ein. In die Studien wurden auch – entgegen der aktuellen Zulassung für Remdesivir – Patienten ohne Sauerstoffbedarf und Patienten mit einer invasiven Beatmung zu Studienbeginn eingeschlossen. In der Studie CAP-2 betraf diese nicht zulassungskonforme Behandlung nur 2 % der Patienten. Bei der Studie CAP-2 können deshalb die Daten der Gesamtpopulation herangezogen werden. In den übrigen Studien können für die Nutzenbewertung nur Teilpopulationen berücksichtigt werden (ACTT-1: 59 %, GS5774-A: 16 %) (siehe Tabelle 2). In der Studie SOLIDARITY liegen hierfür nur Daten für die Subgruppe der Patienten mit LFO/HFO (Remdesivir: 1828 Patienten, Placebo: 1811 Patienten) vor, da invasiv und nichtinvasiv beatmete Patienten gemeinsam erfasst wurden (siehe unten).

**Tabelle 2:** Beatmungsstatus (Baseline) in den Studien zu Remdesivir

	ACTT-1		CAP-2		GS5774-A		SOLIDARITY	
	RDV	Plac	RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	SoC
Gesamt, n	541	521	158	79	396*	200	2743	2708
LFO, n (%)	232 (43)	203 (39)	129 (82)	65 (83)	52* (13)	36 (18)		
HFO/NIV, n (%)	95 (18)	98 (19)	28 (18)	9 (12)	3* (1)	2 (1)		
LFO/HFO, n (%)							1828 (67)	1811 (67)

Plac: Placebo, RDV: Remdesivir, SoC: Standard of Care  
\*Remdesivir über 5 Tage oder 10 Tage

In den Studien ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY sind Angaben zu den Patientencharakteristika lediglich für die Gesamtpopulation verfügbar. Für die Studie GS5774-A legte der pU Daten zu der relevanten Teilpopulation vor.

Es wurden überwiegend männliche Patienten eingeschlossen mit einem mittleren Alter zwischen 52 Jahren (GS5774-A) und 66 Jahren (CAP-2). Kinder im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden in den vorliegenden Studien nicht untersucht. Die mittlere Symptombdauer vor Studieneinschluss lag zwischen 10 und 12 Tagen. Nur in der kleinen Teilpopulation der Studie GS5774-A wurden überwiegend Patienten aus Europa rekrutiert (60/95 Patienten). In der deutlich größeren Studie ACTT-1 war der Anteil europäischer Patienten gering (15 % in der Gesamtpopulation). In der Studie SOLIDARITY kamen insgesamt 26 % der Patienten aus Europa und Kanada (keine separaten Daten verfügbar).

In den Studien wurde nicht dokumentiert, ob die Behandlung auf einer Station mit Strukturmerkmalen einer Normalstation, einer Intermediate Care Unit (IMC) oder auf einer Intensivstation umgesetzt wurde. In den open-label durchgeführten Studien SOLIDARITY und GS5774-A wurde das Behandlungssetting möglicherweise durch die Gabe von Remdesivir mitbeeinflusst; so ist es denkbar, dass Patienten mit LFO plus Remdesivir eher auf einer IMC behandelt wurden, wohingegen Patienten mit LFO und Standard of Care (SoC) häufiger auf der Normalstation verblieben.

Durch die AkdÄ wurde neben den durch den pU vorgelegten Studien eine weitere, monozentrisch durchgeführte randomisierte Studie aus Indien identifiziert, die stationär behandelte Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19-Pneumonie ohne mechanische Beatmung einschloss (n = 82). Die Randomisierung erfolgte unverblindet 1:1 zu SoC oder SoC plus Remdesivir über fünf Tage. In die Analyse wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, welche die geplante fünftägige Behandlung mit Remdesivir abschlossen (SoC: n = 36, SoC plus Remdesivir: n = 34). Eine Nachbeobachtung erfolgte bis Tag 24. Primärer Endpunkt war die Verbesserung des klinischen Status (5). Angaben zur Begleittherapie liegen nicht vor. Die Ergebnissicherheit ist aufgrund vieler fehlender und zum Teil wider-sprüchlicher Angaben und der nicht durchgeführten Intention-to-Treat (ITT)-Analyse als gering einzuschätzen.

### **Eignung der Studien zur Nutzenbewertung**

Insgesamt ist die Beurteilung der Begleittherapie aufgrund unzureichender Angaben deutlich erschwert. Für die zulassungsrelevante Teilpopulation fehlen jegliche Informationen und auch für die Gesamtpopulation sind die oben genannten, in der S3-Leitlinie beschriebenen Kernelemente der stationären Behandlung unzureichend dokumentiert. So fehlen Daten zur prophylaktischen oder therapeutischen Antikoagulation und zur Umsetzung von Beatmungskonzepten, wie beispielsweise der O<sub>2</sub>-Flussraten der LFO und HFO oder der Indikationsstellung zur HFO/NIV. [IQWiG Dossierbewertung, S. 13, S. 19–22, S. 25–26; Dossier pU, Modul 4A, S. 75–76, S. 85–86]

Soweit beurteilbar erscheint in der Gesamtpopulation die Begleittherapie zwischen den Studienarmen überwiegend ausgewogen. Eine Ausnahme bildet die Studie GS5774-A, in welcher Hydroxychloroquin und Lopinavir/Ritonavir deutlich häufiger in der Vergleichsgruppe eingesetzt wurden als unter Remdesivir (Hydroxychloroquin 45 % vs. 10 %, Lopinavir/Ritonavir 22 % vs. 5 %). Zwischen den einzelnen Studien bestehen große Unterschiede in der Begleitmedikation, welche die Vergleichbarkeit und gemeinsame Auswertung der Studien einschränken. So erfolgte beispielsweise die Gabe von Interferon bei zwischen 1 % (SOLIDARITY) und 32 % (CAP-2) der Patienten. Auch bezüglich der Gabe

von Dexamethason differieren die Studien deutlich (ACTT-1: 23 %, CAP-2: 64 %, GS5774-A: 17 %, SOLIDARITY: 48 %) (6).

Laut IQWiG ist insgesamt nicht anzunehmen, dass die aktuell geltenden Leitlinienempfehlungen in den Studien adäquat umgesetzt wurden. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu. Nach heutigem Stand hätte Dexamethason insbesondere in der Studie ACTT-1 häufiger eingesetzt werden müssen. Umgekehrt wird die Gabe von Chloroquin, Lopinavir/Ritonavir und Interferon nicht mehr empfohlen, da aktuell ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis als negativ eingeschätzt wird (4).

Trotz dieser Einschränkungen stellt das IQWiG die Eignung der Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A zur Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage. Dagegen kann aus Sicht des IQWiG die Studie SOLIDARITY nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Zum einen habe in mehreren Studienzentren keine medizinische Versorgung gewährleistet werden können, die deutschen Versorgungsstandards entspricht (beispielsweise in Ägypten, Honduras, Indien, Indonesien); zum anderen sei aufgrund fehlender Daten keine Subgruppenanalyse in Abhängigkeit von dem Beatmungsstatus möglich (LFO vs. HFO/NIV).

Die AkdÄ teilt diese Einschätzung der Studie SOLIDARITY nicht. Auch aus Sicht der AkdÄ ist anzunehmen, dass sich die Versorgungsstandards und Kapazitäten zwischen den genannten Ländern und Deutschland unterscheiden. Allerdings zeigte sich in der Studie SOLIDARITY bezüglich der Mortalität keine Effektmodifikation durch die Region (Europa/Kanada vs. Lateinamerika vs. Asien und Afrika) (6). Zudem differiert auch die in den Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A dokumentierte Begleittherapie deutlich von der aktuell empfohlenen Therapie in Deutschland und auch diese Studien wurden in Ländern durchgeführt, deren Versorgungsstandard wahrscheinlich von der medizinischen Versorgung in Deutschland abweicht. Diese Einschränkungen für ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A erfordern jedoch aus Sicht des IQWiG keinen Ausschluss der Studien aus der Nutzenbewertung.

Es ist richtig, dass die vorliegenden Studiendaten von SOLIDARITY keine Subgruppenanalyse entsprechend dem Beatmungsstatus (LFO vs. HFO/NIV) der Patienten ermöglichen. Die vorliegende Bewertung soll laut G-BA allerdings den Zusatznutzen von Remdesivir bei der Gesamtpopulation untersuchen, für die Remdesivir zugelassen ist (LFO oder HFO/NIV). Subgruppenanalysen aufgrund einer in der Gesamtpopulation beobachteten Effektmodifikation sind aus Sicht der AkdÄ im methodischen Vorgehen der sich anschließende Schritt, nicht der Ausgangspunkt der Bewertung.

Die Einbeziehung der Studie SOLIDARITY wird aus Sicht der AkdÄ vor allem dadurch erschwert, dass hier Patienten mit NIV der Gruppe der beatmeten Patienten zugeteilt wurden. Die verfügbaren Daten aus der Studie SOLIDARITY zu Patienten mit LFO/HFO bilden somit nur teilweise die relevante Gesamtpopulation ab. Es ist jedoch davon auszugehen, dass nur sehr wenige Patienten mit NIV in die Studie SOLIDARITY eingeschlossen wurden, da der Anteil aller beatmeten Patienten (invasiv und nichtinvasiv) an der Gesamt-population lediglich 8,9 % beträgt. Eine wesentliche Änderung der Effektstärken wäre durch die zahlenmäßig kleine Gruppe der Patienten mit NIV nicht zu erwarten. Analog zur Studie CAP-2 sollte deshalb aus Sicht der AkdÄ die Studie

SOLIDARITY bei der Nutzenbewertung mitberücksichtigt werden. Dies erscheint insbesondere relevant, da die Teilpopulation LFO/HFO der Studie SOLIDARITY 1828 zulassungskonform mit Remdesivir behandelte Patienten einschließt und damit mehr als dreimal so viele Patienten wie die Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A (insgesamt 539 Patienten mit LFO/HFO/NIV im Remdesivir-Arm).

### Studienendpunkte

Aus Sicht der AkdÄ ist die Effektivität von Remdesivir zunächst in der durch den G-BA definierten Gesamtpopulation zu bewerten, d. h. bei Patienten mit LFO oder HFO/NIV zu Studienbeginn. Die vorgelegten Studien zeigen bezüglich der **Mortalität** divergierende Effekte: Während in den Studien ACTT-1 und GS5774-A in der Gesamtgruppe ein numerischer Vorteil von Remdesivir besteht, beeinflusst Remdesivir in der Studie CAP-2 numerisch negativ die Gesamtmortalität (siehe Tabelle 3). Die weitaus größte Studie SOLIDARITY findet in der Patientengruppe mit LFO/HFO keinen signifikanten Effekt (Remdesivir 11 % vs. Placebo 12 %; Relatives Risiko [RR] 0,87; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,72–1,04, p = 0,133). [IQWiG Dossierbewertung, S. 26–35; Dossier pU, Modul 4A, S. 89–166]

Bei einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1 und GS5774-A zeigt sich eine deutliche Heterogenität zwischen den Teilpopulationen LFO vs. HFO/NIV bezüglich der Gesamtmortalität ( $I^2 = 86,8 \%$ ). Bezüglich der Erholung zu Tag 14/15 ( $I^2 = 18,7 \%$ ) und der Erholung zum Studienende ( $I^2 = 14,5 \%$ ) findet sich kein Anhalt für Heterogenität.

Aus Sicht des IQWiG besteht aufgrund der gezeigten Heterogenität die Notwendigkeit einer separaten Analyse der Teilpopulationen. Der pU legt Subgruppenanalysen für die Studien ACTT-1 und GS5774-A entsprechend des Beatmungsstatus vor (LFO vs. HFO/NIV). In den Studienprotokollen ist diese Subgruppenanalyse nicht präspezifiziert. Für die Studie CAP-2 liegt keine Subgruppenauswertung vor. Das IQWiG bezieht deshalb die Gesamtpopulation der Studie CAP-2 in die Analyse zu LFO ein. Aufgrund der zu 18 % falsch eingeschlossenen Patienten (überwiegend Patienten mit HFO/NIV) bewertet das IQWiG die Ergebnissicherheit der Studie CAP-2 als mäßig.

In der Subgruppe der Patienten mit LFO zeigt sich in den Studien ACTT-1 und GS5774-A eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität unter Remdesivir, in der Gesamtpopulation der Studie CAP-2 (82 % Patienten mit LFO) hingegen eine numerische Erhöhung. Bei Patienten mit HFO/NIV besteht auch numerisch kein Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Gesamtmortalität in relevanten Teilpopulationen der Studien zu Remdesivir

	ACTT-1		GS5774-A		CAP-2*		SOLIDARITY	
	RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	Plac	RDV	SoC
LFO, Ereignis, n (%)	9 (4)	25 (12)	0 (0)	4 (11)	Vergleiche LFO/HFP/NIV**		k. A.	
Gesamt, n	232	203	52	36				

	ACTT-1		GS5774-A		CAP-2*		SOLIDARITY	
	RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	Plac	RDV	SoC
RR 95 % CI p-Wert	0,32 (0,15–0,66) 0,001		0,08 (<0,01–1,40) 0,016					
LFO/HFO, Ereignis, n (%) Gesamt, n	k. A.		k. A.		k. A.		192 (11) 1828	219 (12) 1811
RR 95 % CI p-Wert							0,87 (0,72–1,04) 0,133	
HFO/NIV Ereignis, n (%) Gesamt, n	19 (20) 95	20 (20) 98	0 (0) 3	0 (0) 2	k. A.		k. A.	
RR 95 % CI p-Wert	0,98 (0,56–1,72) 0,997		k. A.					
LFO/HFO/NIV Ereignis, n (%) Gesamt, n	28 (9) 321	45 (15) 301	0 (0) 55	4 (11) 38	22 (14) 158	10 (13) 78	k. A.	
RR 95 % CI p-Wert	k. A.		k. A.		1,09 (0,54–2,18) 0,870			

CI: Konfidenzintervall; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angaben; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht-invasive Beatmung; Plac: Placebo; RDV: Remdesivir; RR: relatives Risiko; SoC: Standard of Care  
\*Remdesivir über 5 Tage oder 10 Tage; \*\*82 % der Patienten erhalten zu Studienbeginn eine Therapie mit LFO

In der Studie aus Indien sind die Daten zur Gesamtmortalität widersprüchlich, die Zahl der Todesfälle ist in der Remdesivir-Gruppe aber höher als unter SoC (per Protokoll 5 vs. 3; ITT 6 vs. 5).

Bezüglich des Endpunktes **Erholung** zeigt sich in der Studie aus Indien kein signifikanter Unterschied bis Tag 24 in der Gesamtgruppe der Patienten mit LFO oder HFO/NIV. Subgruppenanalysen (LFO vs. HFO/NIV) liegen nicht vor.

In den Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 finden sich sowohl an Tag 14/15 als auch zum Studienende bei Patienten mit LFO gleichgerichtete Effekte, allerdings mit einer unterschiedlichen Effektstärke: Unter Remdesivir erholten sich an Tag 14/15 zwischen 3 % (CAP-2, nicht signifikant) und 28 % (GS5774-A, signifikant) mehr Patienten als in der Kontrollgruppe, zum Studienende betrug die Differenz zugunsten von Remdesivir zwischen 7 % (CAP-2, nicht signifikant) und 23 % (GS5774-A, signifikant) (siehe Tabelle 4).

In der Subgruppe der Patienten mit HFO/NIV sind die Effekte inkonsistent: Während zu Tag 14/15 zunächst numerisch mehr Patienten unter Remdesivir den Endpunkt „Erholung“ erreichen, kehrt sich dieser Effekt zum Studienende hin um. Die Effekte in der

Studie GS5774-A sind bei der sehr kleinen Stichprobe der Patienten mit HFO/NIV (n = 5) als zufallsbedingt zu bewerten (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 4:** Erholung zu Tag 14/15 in relevanten Teilpopulationen der Studien zu Remdesivir

	ACTT-1		GS5774-A		CAP-2*	
	RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	Plac
LFO, Ereignis, n (%)	166 (72)	124 (61)	46 (89)	22 (61)	60 (39)	28 (36)
Gesamt, n	232	203	52	36	153	78
RR	1,17		1,45		1,09	
95 % CI	(1,02–1,34)		(1,10–1,91)		(0,77–1,56)	
p-Wert	0,021		0,003		0,652	
HFO/NIV, Ereignis, n (%)	40 (42)	33 (34)	0 (0)	1 (50)	k. A.	
Gesamt, n	95	98	3	2		
RR	1,25		0,25			
95 % CI	(0,87–1,80)		(0,01–4,23)			
p-Wert	0,246		0,375			

CI: Konfidenzintervall; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angaben; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nichtinvasive Beatmung; Plac: Placebo; RDV: Remdesivir; RR: relatives Risiko; SoC: Standard of Care;  
\*Remdesivir über 5 Tage oder 10 Tage

**Tabelle 5:** Erholung zum Studienende in relevanten Teilpopulationen der Studien zu Remdesivir

	ACTT-1		GS5774-A		CAP-2*	
	RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	Plac
LFO, Ereignis, n (%)	206 (89)	156 (77)	51 (98)	27 (75)	106 (71)	49 (64)
Gesamt, n	232	203	52	36	150	77
RR	1,16		1,31		1,11	
95 % CI	(1,06–1,26)		(1,08–1,59)		(0,91–1,35)	
p-Wert	< 0,001		< 0,001		0,322	
HFO/NIV, Ereignis, n (%)	57 (60)	61 (62)	1 (33)	2 (100)	k. A.	
Gesamt, n	95	98	3	2		
RR	0,96		0,45			
95 % CI	(0,77–1,21)		(0,12–1,76)			
p-Wert	0,808		0,250			

CI: Konfidenzintervall; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angaben; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung; Plac: Placebo; RDV: Remdesivir; RR: relatives Risiko; SoC: Standard of Care;  
\*Remdesivir über 5 Tage oder 10 Tage

Das IQWiG bemängelt bezüglich der Dokumentation der **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (SUE) und der **Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse** (UE), dass unzureichend zwischen therapiebezogenen UE und Symptomen der Erkrankung unterschieden wurde (z. B. respiratorische Insuffizienz). Aus Sicht der AkdÄ sind keine Signale für schwerwiegende spezifische UE erkennbar wie insbesondere Hinweise auf Nephrotoxizität oder Hepatotoxizität. Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um seltene SUE zu beurteilen.

### Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Der Effekt von Remdesivir auf die Mortalität ist in der durch den G-BA definierten Gesamtpopulation (LFO und HFO/NIV) inkonsistent, auch wenn lediglich die Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 einbezogen werden. Im Unterschied zu der Subgruppenanalyse zu LFO ist hierbei eine Abstufung der Ergebnissicherheit der Studie CAP-2 nicht gerechtfertigt, da lediglich 2 % der Patienten nicht zulassungskonform eingeschlossen wurden. Bei der Beurteilung des Effektes müssen zudem die Unsicherheiten berücksichtigt werden, die sich durch die fragliche Übertragbarkeit der Studienergebnisse und fehlenden Daten ergeben (siehe oben).

In der Analyse des IQWiG zeigt sich eine relevante Effektmodifikation der Gesamtmortalität durch die Art des O<sub>2</sub>-Supports (LFO vs. HFO/NIV), wenn die Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 betrachtet werden. Dieses Ergebnis ließe sich durch pathophysiologische Erwägungen stützen: Es erscheint plausibel, dass der weitere Krankheitsverlauf durch Remdesivir umso weniger positiv beeinflusst werden kann, je mehr bei Behandlungsbeginn bereits die systemische Entzündungsreaktion im Vordergrund steht. Bei fortgeschrittener COVID-19-Erkrankung – und entsprechender Notwendigkeit einer intensivierten Beatmungstherapie – wäre demnach ein geringerer Effekt von Remdesivir zu erwarten.

Bezogen auf die durch den G-BA definierte Gesamtpopulation (LFO oder HFO/NIV) ist anzunehmen, dass die Effektivität von Remdesivir bezüglich der Gesamtmortalität durch die Teilpopulation (LFO/HFO) der Studie SOLIDARITY tendenziell überschätzt wird, da sie keine Patienten mit NIV einschließt und für beatmete Patienten insgesamt ein numerisch gegenläufiger Effekt zu finden war (RR 1,20; 95 % CI 0,80–1,80). Die Studie SOLIDARITY zeigt somit allenfalls eine numerisch minimale, statistisch nicht signifikante Reduktion der Mortalität in der vom G-BA definierten Gesamtpopulation.

Dieses Ergebnis wird gestützt durch eine Begleitstudie zu SOLIDARITY, welche die Beeinflussung der viralen Clearance durch Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 untersuchte (SoC: n = 57, SoC plus Remdesivir: n = 42). Die eingeschlossenen Patienten wurden ganz überwiegend nicht beatmet und befanden sich bei Studieneinschluss in einer frühen Erkrankungsphase (mittlere Symptombdauer: 8 Tage). Bis Tag 10 zeigte sich in der Kontrollgruppe eine ähnlich starke Abnahme der oropharyngealen Viruslast wie unter Remdesivir, ohne Effektmodifikation durch die Symptombdauer vor Hospitalisierung, dem Vorhandensein von SARS-CoV-2-Antikörpern oder der Stärke der Viruslast bei Studienbeginn (7).

Das IQWiG führt aufgrund der gezeigten Effektmodifikation durch den O<sub>2</sub>-Support (LFO vs. HFO/NIV) eine separate Analyse der Teilpopulationen durch. Werden nur die gepoolten Ergebnisse der Studien ACTT-1 und GS5774-A betrachtet, erscheint die Mortalitätsreduktion bei Patienten mit LFO signifikant. Bei nicht belegtem Effekt in der Gesamtgruppe ist eine nicht präspezifizierte Subgruppenanalyse jedoch lediglich als hypothesengenerierend zu betrachten. Die Mortalitätsreduktion ist deshalb bei Patienten mit LFO aus Sicht der AkdÄ nicht ausreichend gesichert, obgleich pathophysiologische Erwägungen, wie oben dargelegt, diese Hypothese stützen würden.

Die Studie aus Indien findet keine schnellere Erholung unter Remdesivir in der Gesamtgruppe (LFO oder HFO/NIV) bei insgesamt niedriger Ergebnissicherheit. Bezüglich der Erholung zu Tag 14/15 wie auch zum Studienende bestehen auf Basis der Ergebnisse aus den Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 konsistente Effekte bei Patienten mit LFO, deren Effektstärke und klinische Relevanz auf Grundlage der vorliegenden Daten allerdings schwer abzuschätzen ist – auch deshalb, weil die deutlich größere Studie SOLIDARITY hierzu keine Daten liefert.

Aktuell bestehen auf Basis der Ergebnisse der Studien ACTT-1, GS5774-A, CAP-2 und SOLIDARITY keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial, das die Nutzenbewertung maßgeblich verändern würde. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass aus methodischer Sicht die Dokumentation und Einordnung schwerwiegender Schadensereignisse relevante Schwächen aufweist.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

In der durch den G-BA definierten, zulassungskonformen Teilpopulation (LFO oder HFO/NIV) finden sich in den Studien ACTT-1/ GS5774-A bzw. CAP-2 gegenläufige Effektschätzer. Die weitaus größte Studie SOLIDARITY zeigt allenfalls eine numerisch minimale, statistisch nicht signifikante Reduktion der Mortalität bei Patienten mit LFO/HFO. Insgesamt erscheint es fraglich, inwieweit sich die Studienergebnisse auf die aktuelle Versorgungssituation übertragen lassen, da sich die „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ zwischenzeitlich deutlich verändert hat. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus fehlenden Daten, beispielsweise bezüglich der Patientencharakteristika der Teilpopulation LFO/HFO/NIV in der Studie ACTT-1. Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Remdesivir bei Erwachsenen mit einer COVID-19-Pneumonie für die vom G-BA definierte Population (LFO/HFO/NIV) nicht belegt.

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung der Leitliniengruppe der WHO an, dass zuverlässige Subgruppenanalysen zur Mortalität in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung derzeit nicht möglich sind (3). Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Remdesivir deshalb auch für die Teilpopulation der Patienten mit LFO nicht belegt. Die aktuelle S3-Leitlinie zur stationären Behandlung von COVID-19-Patienten verzichtet ebenfalls auf eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Remdesivir (4).

Jugendliche wurden in die vorliegenden Studien nicht eingeschlossen. Zur Abschätzung der Risiken wären Subgruppenanalysen zu Patientengruppen hilfreich gewesen, die beispielsweise bezüglich des Gewichts (40–60 kg) jugendlichen Patienten ähneln. Derartige Subgruppenanalysen liegen nicht vor. Da das Lebensalter der stärkste Prädiktor für

die Fallsterblichkeit ist, muss der Nutzen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bewertet werden. Die Daten aus den vorliegenden Studien sind deshalb auf Jugendliche nicht übertragbar. Aufgrund fehlender Daten ist aus Sicht der AkdÄ ein Zusatznutzen für Jugendliche nicht belegt.

### **Fazit**

Aus Sicht der AkdÄ ist der **Zusatznutzen** von Remdesivir bei Patienten mit einer COVID-19-Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (LFO oder HFO/NIV), **nicht belegt**.

### **Literaturverzeichnis**

1. Robert Koch-Institut (RKI): Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html) (letzter Zugriff: 9. Juli 2021). Berlin, Stand: 17. Juni 2021.
2. Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, et.al.: Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM\\_S11\\_2020\\_Krankheitsschwere\\_COVID\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S11_2020_Krankheitsschwere_COVID_19.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 9. Juli 2021). Journal of Health Monitoring 2020; S11: 1-20.
3. World Health Organization (WHO): Therapeutics and COVID-19 - Living guideline: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2> (letzter Zugriff: 12.07.2021). WHO reference number: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021. Genf, Stand: 6. Juli 2021.
4. Kluge S, Janssens U, Welte T, et.al.: S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2021-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-05.pdf) (letzter Zugriff: 8. Juli 2021). AWMF-Registernummer: 113/001; Stand: 17. Mai 2021.
5. Mahajan L, Singh AP, Gifty: Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. Indian J Anaesth 2021; 65: S41-S46.
6. Consortium WHOST, Pan H, Peto R et al.: Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity trial results (supplementary appendix). N Engl J Med 2021; 384: 497-511.
7. Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K et al.: Evaluation of the effects of remdesivir and hydroxychloroquine on viral clearance in COVID-19: a randomized trial. Ann Intern Med 2021.