



IQWiG-Berichte – Nr. 1143

Remdesivir (COVID-19) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-38

Version: 1.0

Stand: 29.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Remdesivir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-38

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

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

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Lars Beckmann
- Simone Johner
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Dorothea Sow

Schlagwörter

Remdesivir, COVID-19, Nutzenbewertung, NCT04280705, NCT04292730, NCT04257656

Keywords

Remdesivir, COVID-19, Benefit Assessment, NCT04280705, NCT04292730, NCT04257656

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	26
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	28
2.4.3 Ergebnisse	29
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	35
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	36
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	38
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	41
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	41
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	41
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	41
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	41
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	44
3.2.1 Behandlungsdauer	44
3.2.2 Verbrauch	45

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	45
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	45
3.2.6	Versorgungsanteile.....	45
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	46
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	46
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	47
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	49
5	Literatur.....	51
Anhang A Suchstrategien.....		54
Anhang B Studiencharakteristika und Ergebnisse der Studie SOLIDARITY.....		55
Anhang C Forest Plots zu Metaanalysen.....		58
Anhang D Charakterisierung der Gesamtpopulation der Studie ACTT-1.....		61
Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		62
E.1	Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie ACTT-1.....	63
E.2	Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie CAP-2.....	64
E.3	Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie GS5774-A.....	66
Anhang F Ordinalskalen zum klinischen Status.....		68
Anhang G Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		69

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir	3
Tabelle 3: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	16
Tabelle 8: Ausgewählte Begleittherapien – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Gesamtpopulation	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, relevante Teilpopulation.....	23
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	25
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	27
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie	28
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie	30
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Remdesivir + Standardtherapie vs. Standardtherapie.....	37
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie	38
Tabelle 16: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	40
Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	41
Tabelle 18: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	46
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	47
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	48
Tabelle 21: Charakterisierung der Studie SOLIDARITY – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Standardtherapie.....	55

Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention in der Studie SOLIDARITY – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Standardtherapie.....	56
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie SOLIDARITY – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Standardtherapie.....	56
Tabelle 24: Ergebnisse (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Standardtherapie, Studie SOLIDARITY, relevante Teilpopulation (LFO + HFO / NIV).....	57
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Studie ACTT-1, Gesamtpopulation.....	61
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Studie ACTT-1, relevante Teilpopulation (LFO + HFO / NIV).....	63
Tabelle 27: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Studie CAP-2.....	64
Tabelle 28: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Studie CAP-2.....	65
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Studie CAP-2.....	65
Tabelle 30: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Standardtherapie, Studie GS5774-A, relevante Teilpopulation (LFO + HFO / NIV).....	66
Tabelle 31: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Standardtherapie, Studie GS5774-A, relevante Teilpopulation (LFO + HFO / NIV).....	67
Tabelle 32: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Standardtherapie, Studie GS5774-A, relevante Teilpopulation (LFO + HFO / NIV).....	67
Tabelle 33: In den Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A eingesetzte Ordinalskalen zum klinischen Status von Patientinnen und Patienten mit COVID-19.....	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Forest Plot zur Interaktion (LFO vs. HFO / NIV) für den Endpunkt Gesamtmortalität. Teilpopulation LFO: metaanalytische Zusammenfassung der Studien ACTT-1 und GS5774-A; Teilpopulation HFO / NIV: Ergebnis der Studie ACTT-1.....	58
Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität, Teilpopulation LFO.....	58
Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Erholung zu Tag 14 / 15, Teilpopulation LFO.....	59
Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Erholung zu Tag 14 / 15, Teilpopulation HFO / NIV	59
Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt Erholung zum Studienende, Teilpopulation LFO ...	60
Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Erholung zum Studienende, Teilpopulation HFO / NIV	60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (akutes Atemnotsyndrom)
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation (extrakorporale Membranoxygenierung)
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HFO	High-Flow Oxygen (High-Flow-Sauerstofftherapie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LFO	Low-Flow Oxygen (Low-Flow-Sauerstofftherapie)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NIV	nicht invasive Beatmung
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SpO ₂	periphere kapillare Sauerstoffsättigung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Remdesivir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2021 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Remdesivir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (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-Flow-Sauerstofftherapie [LFO] oder High-Flow-Sauerstofftherapie [HFO] oder eine andere nicht invasive Beatmung [NIV] zu Therapiebeginn).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
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 nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

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

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Remdesivir umfasst die Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A, aus denen jeweils Teilpopulationen die bewertungsrelevante Population darstellen (Patientinnen und Patienten mit LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn). Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt darüber hinaus getrennt nach Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV) (siehe unten).

Der pU zieht zusätzlich die Studie SOLIDARITY zur Nutzenbewertung heran. Die Daten dieser Studie sind jedoch für die Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet. Zum einen ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die hierzulande bestehenden Versorgungsmöglichkeiten nicht gegeben. Zum anderen liegen für die Studie keine Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus vor, solche Auswertungen sind aber für die vorliegende Bewertung erforderlich (siehe unten).

Studiendesign

ACTT-1

Bei der Studie ACTT-1 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie zu Remdesivir. Eingeschlossen wurden hospitalisierte Erwachsene mit einer bestätigten COVID-19-Erkrankung mit einer definierten minimalen Schwere der Erkrankung (radiologische nachweisbare Infiltration der Lunge oder periphere kapillare Sauerstoffsättigung $[SpO_2] \leq 94\%$ bei Raumluft oder Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe oder Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung).

Insgesamt wurden 1062 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Remdesivir (N = 541) oder der Placebogruppe (N = 521) zugeordnet.

Remdesivir wurde in der Studie ACTT-1 zulassungskonform über 10 Tage verabreicht. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Armen eine COVID-19-Standardtherapie gemäß den lokalen Leitlinien.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Zeit bis zur Erholung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, die Anteile an erholten Patientinnen und Patienten und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Endpunkte sollten bis Tag 29 nach Studienbeginn beobachtet werden.

CAP-2

Bei der Studie CAP-2 handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Remdesivir. Eingeschlossen wurden hospitalisierte Erwachsene mit einer bestätigten COVID-19-Erkrankung und einer Pneumonie. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten eine Sauerstoffsättigung von $\leq 94\%$ (arterielle Sauerstoffsättigung $[SaO_2]$ oder SpO_2) oder einen Oxygenierungsindex (Quotient aus Sauerstoffpartialdruck $[paO_2]$ und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration $[FiO_2]$) von < 300 mmHg bei Hospitalisierung aufweisen.

Insgesamt wurden 237 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Remdesivir (N = 158) oder der Placebogruppe (N = 79) zugeordnet.

Remdesivir wurde in der Studie CAP-2 zulassungskonform über 10 Tage verabreicht. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Armen eine COVID-19-Standardtherapie.

Die Studie wurde ausschließlich in 10 Zentren in Wuhan, China durchgeführt und aufgrund des Rückgangs der Neuerkrankungen vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl (n = 453) beendet.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Zeit bis zur klinischen Verbesserung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, die Anteile an erholten Patientinnen und Patienten und UEs. Die Endpunkte sollten bis Tag 28 beobachtet werden.

GS5774-A

Bei der Studie GS5774-A handelt es sich um eine 3-armige, offene, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie in der die Patientinnen und Patienten entweder über 5 Tage oder über 10 Tage mit Remdesivir behandelt wurden oder ausschließlich eine COVID-19-Standardtherapie erhielten. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit SpO₂ > 94 % bei Raumluft und einem radiologischen Nachweis einer Lungeninfiltration. Die Patientinnen und Patienten durften nicht mechanisch beatmet werden.

Remdesivir wurde in der Studie GS5774-A zulassungskonform über 5 bzw. bis zu 10 Tage verabreicht. Da beide Zeiträume über die Zulassung von Remdesivir abgedeckt sind, werden die beiden Studienarme im Folgenden, sofern möglich, zusammenfassend beschrieben und ausgewertet. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in allen Studienarmen eine COVID-19-Standardtherapie.

Insgesamt wurden 596 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Remdesivir über 5 Tage (N = 199), einer Behandlung mit Remdesivir über 10 Tage (N = 197) oder der Standardtherapie (N = 200), randomisiert zugeordnet.

Primärer Endpunkt der Studie GS5774-A ist der klinische Status an Tag 11. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, die Anteile an erholten Patientinnen und Patienten und UEs. Die sekundären Endpunkte sollten bis Tag 28 Tag (±5 Tage) nach Studienbeginn beobachtet werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Darin sind sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

In allen 3 Studien wurde die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer Standardtherapie für COVID-19 behandelt. Diese war in den Studienprotokollen unterschiedlich definiert. Anhand der vorliegenden Informationen lässt sich nicht einschätzen, inwieweit die aktuell geltenden Leitlinienempfehlungen in den Studien umgesetzt sind. Da alle Studien zu Beginn der Corona-Pandemie durchgeführt wurden (Studienzeiträume 02/2020 bis 05/2020), ist dies zwar nicht anzunehmen, stellt aber nicht grundsätzlich die Eignung der Studien für die Nutzenbewertung infrage. Generell ist davon auszugehen, dass sich die

Behandlung von hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 seit Beginn der Pandemie verbessert hat. Daher lässt sich die Behandlung von COVID-19 in den eingeschlossenen Studien, nur eingeschränkt auf die heutige Versorgungssituation übertragen. Diese Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Relevante Teilpopulationen und Betrachtung nach Beatmungsstatus

Für die Nutzenbewertung sind jeweils nur Teilpopulationen der 3 eingeschlossenen Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A relevant:

- Aufgrund der Zulassung von Remdesivir werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben (LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn). Für die Studien ACTT-1 und GS5774-A liegen jeweils Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor, die 59 % bzw. 16 % der Gesamtpopulation ausmachen. Für die CAP-2-Studie liegen keine separaten Auswertungen vor. Jedoch macht die Population derjenigen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf (ohne invasive Beatmung) zu Studienbeginn 98 % der Gesamtpopulation aus, die somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.
- Darüber hinaus zeigt die Metaanalyse der eingeschlossenen Studien für den Endpunkt Mortalität eine deutliche Effektmodifikation für den Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV), die eine getrennte Betrachtung der Patientengruppen erforderlich macht. Der pU legt solche Auswertungen für die Studien ACTT-1 und GS5774-A in Form von Subgruppenanalysen vor. Für die CAP-2 liegen keine derartigen Subgruppenauswertungen vor, jedoch macht die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit LFO 83 % der Gesamtpopulation aus, weshalb die Gesamtpopulation für die Teilpopulation LFO herangezogen wird.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle Studien als niedrig eingestuft. Ebenso wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

Ergebnissicherheit für qualitative Zusammenfassung

Obwohl das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller in die Nutzenbewertung eingeschlossener Endpunkte als niedrig bewertet wird, unterscheiden sich die eingeschlossenen Studien in ihrer Ergebnissicherheit. Die Ergebnissicherheit in den Studien ACTT-1 und GS5774-A wird als hoch bewertet. Für die Studie CAP-2 liegen keine getrennten Auswertungen nach Beatmungsstatus vor. Da jedoch 83 % aller Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn LFO erhielten, wird die gesamte Studienpopulation zur Bewertung der Teilpopulation LFO eingeschlossen. Aufgrund der somit zu 17 % für die Teilpopulation falsch eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (überwiegend Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV) wird die Ergebnissicherheit in dieser Studie für die Auswertungen zur Teilpopulation LFO als mäßig bewertet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Insgesamt kann nur von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die aktuelle Versorgungssituation von hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 ausgegangen werden. Daraus ergibt sich für alle Studien für alle Endpunkte eine eingeschränkte Aussagesicherheit. Daher können auf Basis der verfügbaren Daten maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse und Aussagesicherheit

Die Bewertung beruht auf quantitativen metaanalytischen Zusammenfassungen der Studienergebnisse. Sollte für einen Endpunkt eine quantitative Zusammenfassung nicht angemessen sein, so erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. Die Bewertung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes beruht zunächst auf den Ergebnissen mit hoher Ergebnissicherheit. Die Aussagesicherheit wird durch die Ergebnisse mit mäßiger Ergebnissicherheit nicht infrage gestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

LFO

Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. Die Hinzunahme der Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit, CAP-2, führt zu einer heterogenen Datenlage. Insgesamt ergibt sich aus der qualitativen Zusammenfassung ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie. In der vorliegenden Datensituation wird der nicht statistisch signifikante Effekt für die Gesamtmortalität in der Studie CAP-2 bei der Ausmaßbestimmung berücksichtigt.

HFO / NIV

Für die Teilpopulation HFO / NIV zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie. Für die Teilpopulation HFO / NIV ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Morbidität

Erholung

Patientinnen und Patienten wurden als erholt definiert, wenn sie aus dem Krankenhaus entlassen wurden oder wenn sie keinen Sauerstoffbedarf mehr hatten (und [für die Studien ACTT-1 und GS5774-A] keinen Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung aufwiesen).

LFO

▪ Tag 14 / 15

Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Erholung zu Tag 14 / 15 in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. Die Hinzunahme der Studie CAP-2 mit mäßiger Ergebnissicherheit ergibt ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis bei homogener Datenlage. Deshalb wird auch in der vorliegenden Datenkonstellation eine qualitative Zusammenfassung vorgenommen. Aufgrund der Diskrepanz zwischen den 2 Analysen bezüglich der statistischen Signifikanz wird das Ergebnis der Studien mit hoher Ergebnissicherheit zur Ableitung herangezogen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erholung zu Tag 14 / 15 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie.

▪ Studienende

Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Erholung zu Studienende in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. Durch die Hinzunahme der Studie CAP-2 ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie bei homogener Datenlage, allerdings mit breiterem Konfidenzintervall (RR: 1,17; 95 %-KI: [1,01; 1,36]). Somit wird auch in der vorliegenden Datenkonstellation eine qualitative Zusammenfassung vorgenommen. Daraus ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie.

HFO / NIV

▪ Tag 14 / 15 und Studienende

Für die Teilpopulation HFO / NIV zeigt sich für den Endpunkt Erholung, sowohl zu Tag 14 / 15 wie auch zum Studienende in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie. Für die Teilpopulation HFO / NIV ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Bei der Erhebung der SUEs und der Abbrüche wegen UEs wurden in den Studien im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Entsprechend zeigen die Ergebnisse einzelner häufiger UEs (z. B. respiratorische Insuffizienz) vergleichbare Vorteile für

Remdesivir wie die Ergebnisse zur Morbidität. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir nicht verwertbar sind. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs werden jedoch keine negativen Effekte von Remdesivir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Remdesivir infrage stellen könnten. Daraus ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Teilpopulation LFO

In der Gesamtschau zeigen sich für die Teilpopulation LFO ausschließlich positive Effekte von Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie, sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch bezüglich des Endpunkts Erholung. Für die Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Jedoch werden auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte in einem Ausmaß vermutet, welche einen Zusatznutzen infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für COVID-19-erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie, die LFO zu Therapiebeginn erfordert, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Teilpopulation HFO / NIV

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie in der Teilpopulation HFO / NIV.

Zusammenfassend gibt es für COVID-19-erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie, die HFO / NIV zu Therapiebeginn erfordert, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hinweis zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Jugendliche

In die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen wurden keine Jugendlichen eingeschlossen und der pU legt auch keine Daten zur Übertragung der Ergebnisse auf Jugendliche vor. Da es für COVID-19 deutlich unterschiedliche Mortalitätsrisiken abhängig vom Alter gibt, lassen sich die für Erwachsene beobachteten Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht auf Jugendliche übertragen. Für Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche

Sauerstoffzufuhr erfordert liegen somit keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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		
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn	Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes	Erwachsene: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen^b
		Jugendliche: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn		Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In den zur Nutzenbewertung eingeschlossen Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A lag das mediane Alter der Patientinnen und Patienten zwischen 52 und 68 Jahren. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (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-Flow-Sauerstofftherapie [LFO] oder High-Flow-Sauerstofftherapie [HFO] oder eine andere nicht invasive Beatmung [NIV] zu Therapiebeginn).

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
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 nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Remdesivir (Stand zum 04.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Remdesivir (letzte Suche am 04.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Remdesivir (letzte Suche am 04.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Remdesivir (letzte Suche am 04.02.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Remdesivir (letzte Suche am 15.04.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CO-US-540-5776 (ACTT-1 ^d)	ja	nein	ja ^e	ja [3]	ja [4,5]	ja [6]
CAP-2	nein	nein	ja	nein	ja [7]	ja [8,9]
GS5774-A	nein	ja	nein	ja [10]	ja [11,12]	ja [13]

a. In der Studie GS5774-A wurde kein Placebo verabreicht.
b. Studie, für die der pU Sponsor war.
c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Der pU gibt an, die Ergebnisse der Studie ACTT-1 im Rahmen des Zulassungsprozesses in Form eines Studienberichts aufgearbeitet zu haben, obwohl er nicht Sponsor der Studie war.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Remdesivir umfasst die Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A, aus denen jeweils Teilpopulationen die bewertungsrelevante Population darstellen (Patientinnen und Patienten mit LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn). Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt darüber hinaus getrennt nach Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV). Eine detaillierte Begründung für dieses Vorgehen findet sich in Abschnitt 2.3.2.

Der Studienpool stimmt nur teilweise mit dem des pU überein, der zusätzlich die Studie SOLIDARITY [14] zur Nutzenbewertung heranzieht. Die Daten dieser Studie sind jedoch für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir nicht geeignet. Im Folgenden wird die Studie SOLIDARITY beschrieben und die Gründe für den Ausschluss dieser Studie dargestellt.

SOLIDARITY

Bei der Studie SOLIDARITY handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit dem Ziel, effektive COVID-19-Therapeutika zu identifizieren. Eingeschlossen werden hospitalisierte Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung. Die Studie startete im März 2020 mit dem Vergleich der Wirkstoffe Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Interferon beta-1a und Remdesivir gegenüber einer Standardtherapie für COVID-19. Die Studie ist adaptiv aufgebaut und so können je nach wissenschaftlichem Erkenntnisstand neue Behandlungsarme aufgenommen oder wieder geschlossen werden.

Das Design der Studie SOLIDARITY adressiert mit ihrem flexiblen Aufbau, ihrer Größe und den vereinfachten Studienabläufen den Bedarf in einer Pandemie-Situation. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Studie ohne eine weitere differenzierte Aufarbeitung der Daten jedoch nicht geeignet. Die Studie SOLIDARITY wurde in 405 Zentren in 29 verschiedenen Ländern durchgeführt. Hierunter fallen etwa Studienzentren in Ägypten, Honduras, Indien, Indonesien, Libanon, Pakistan, Peru und auf den Philippinen. Eine zu den hierzulande bestehenden Versorgungsmöglichkeiten vergleichbare medizinische Versorgung (z. B. hinsichtlich Beatmungs- und intensivmedizinischer Kapazitäten) ist in diesen Ländern nicht gewährleistet und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse somit nicht gegeben. Des Weiteren liegen für die Studie SOLIDARITY keine Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus vor (LFO vs. HFO / NIV), solche Auswertungen sind aber für die vorliegende Bewertung erforderlich. Daher wird die Studie SOLIDARITY nicht zur Nutzenbewertung von Remdesivir herangezogen.

Angaben zu den Studiencharakteristika und den für die Zulassungspopulation von Remdesivir vorliegenden Ergebnissen zur Mortalität der Studie SOLIDARTIY sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
ACTT-1	RCT, doppelblind, parallel	hospitalisierte Erwachsene mit symptomatischer, laborbestätigter COVID-19-Erkrankung mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens einem der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> ▫ radiologisch nachweisbare Infiltration der Lunge ▫ SpO₂ ≤ 94 % bei Raumluft ▫ zusätzlicher Sauerstoff benötigt ▫ mechanische Beatmung benötigt 	Remdesivir (N = 541) Placebo (N = 521) davon relevante Teilpopulation ^c : <u>LFO</u> Remdesivir (n = 232) Placebo (n = 203) <u>HFO / NIV</u> Remdesivir (n = 95) Placebo (n = 98)	Screening: 2 Tage Behandlung: 10 Tage Beobachtung: 29 Tage	60 Zentren in: Dänemark, Deutschland, Griechenland, Japan, Mexiko, Singapur, Südkorea, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 02/2020–05/2020	primär: Zeit bis zur Erholung basierend auf einer 8-Punkte- Ordinalskala sekundär: Gesamtmortalität, Erholung, UEs
CAP-2	RCT, doppelblind, parallel	hospitalisierte Erwachsene mit laborbestätigter COVID-19- Erkrankung, mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ radiologisch bestätigter Pneumonie ▪ SaO₂/SpO₂ ≤ 94 % bei Raumluft oder paO₂/FiO₂-Verhältnis < 300 mmHg bei Krankenhauseinlieferung 	Remdesivir (N = 158) Placebo (N = 79 ^d)	Screening: k. A. Behandlung: 10 Tage Beobachtung: 28 Tage	10 Zentren in China 02/2020–04/2020 ^e	primär: Zeit bis zur klinischen Verbesserung basierend auf einer 6-Punkte- Ordinalskala sekundär: Gesamtmortalität, Erholung, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
GS5774-A	RCT, offen, parallel	hospitalisierte Jugendliche ^f und Erwachsene mit laborbestätigter COVID-19-Erkrankung mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ SpO₂ > 94 % bei Raumluft zum Screening ▪ radiologischem Nachweis von Lungeninfiltraten ▪ ohne Notwendigkeit für mechanische Beatmung 	Remdesivir 5 Tage (N = 199) Remdesivir 10 Tage (N = 197) Standardtherapie (N = 200) davon relevante Teilpopulation ^c : <u>LFO</u> Remdesivir 5 Tage (n = 29) Remdesivir 10 Tage (n = 23) Standardtherapie (n = 36) <u>HFO / NIV</u> Remdesivir 5 Tage (n = 2) Remdesivir 10 Tage (n = 1) Standardtherapie (n = 2)	Screening: 2 Tage Behandlung: 5 oder 10 Tage Beobachtung: 28 Tage	105 Zentren in: Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Niederlande, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 03/2020–04/2020	primär: klinischer Status an Tag 11 basierend auf einer 7-Punkte- Ordinalskala sekundär: Gesamtmortalität, Erholung, UEs
<p>a. In der Studie GS5774-A wurde kein Placebo verabreicht.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, die zum Studienbeginn Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff (LFO oder HFO / NIV) aufwiesen. Die Auswahl entspricht den Kategorien 5 und 6 der 8-Punkte Ordinalskala der Studie ACTT-1, bzw. den Kategorien 4 und 3 der 7-Punkte Ordinalskala der Studie GS5774-A.</p> <p>d. 1 Patientin bzw. Patient zog nach Randomisierung seine Einverständniserklärung zurück.</p> <p>e. Die Studie wurde vorzeitig nach Einschluss von 237 von den geplanten 453 Patientinnen und Patienten abgebrochen, aufgrund eines Rückgangs der Neuerkrankungen an COVID-19.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre und < 18 Jahre mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, sofern lokal zugelassen. Es wurde jedoch nur 1 Patientin oder Patient mit diesen Charakteristika eingeschlossen. Diese bzw. dieser gehörte nicht zur Zulassungspopulation von Remdesivir.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; FiO₂: inspiratorische Sauerstoffkonzentration; n: relevante Teilpopulation; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; PaO₂: Sauerstoffpartialdruck; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; SpO₂: periphere kapillare Sauerstoffsättigung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
ACTT-1	Remdesivir i. v.: 200 mg am Tag 1, gefolgt von 100 mg/Tag an den Tagen 2–10 ^b	Placebo
	± Standardtherapie	± Standardtherapie
Dosisunterbrechung bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion; Behandlungsabbruch wenn Hämodialyse oder Hämofiltration angezeigt wurde		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ experimentelle oder Off-Label-Medikation für eine COVID-19-Behandlung musste zum Studienbeginn abgebrochen werden 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ NSAR oder Antipyretika (Paracetamol nicht erlaubt bis Tag 15) ▪ Antivirologika für Begleitinfektion (z. B. Oseltamivir, Lopinavir/Ritonavir) ▪ Immunsuppressiva für Begleiterkrankungen (z. B. Hydroxychloroquin bei Lupus) ▪ Behandlungen mit Lopinavir/Ritonavir, Hydroxychloroquin oder anderen Wirkstoffen (z. B. mit Wirkung auf die Immunantwort) können fortgeführt werden, wenn von lokalen Richt- oder Leitlinien empfohlen 		
CAP-2	Remdesivir i. v.: 200 mg am Tag 1, gefolgt von 100 mg/Tag an den Tagen 2–10	Placebo
	± Standardtherapie	± Standardtherapie
Therapieanpassung: k. A.		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prüfpräparate für die COVID-19-Behandlung innerhalb 30 Tage vor dem Screening 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Behandlungen einschließlich Lopinavir/Ritonavir, Interferon, Kortikosteroide 		
GS5774-A	Remdesivir i. v.: 200 mg am Tag 1, gefolgt von 100 mg/Tag an den Tagen 2–10 ^b	Standardtherapie
	± Standardtherapie	
Unterbrechung / Abbruch der Behandlung bei schweren oder schwerwiegenden UEs, Beeinträchtigung von Leber / Nieren		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ gleichzeitige oder geplante gleichzeitige Behandlung mit einem Wirkstoff mit tatsächlicher oder möglicher direkter antiviraler Aktivität gegen SARS-CoV-2 ▪ traditionelle Kräuterbehandlungen ▪ Wirkstoffe mit möglicher antiviraler Aktivität für COVID-19 inklusive zugelassener HIV-Proteaseinhibitoren wie Lopinavir/Ritonavir, Chloroquin, Interferon 		
<p>a. In der Studie GS5774-A wurde kein Placebo verabreicht. b. Die Erhaltungsdosis wurde für die Dauer des Krankenhausaufenthalts verabreicht (bis zu 10 Tage). Wurde die Patientin / der Patient entlassen, wurde keine Infusion mehr verabreicht.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

ACTT-1

Bei der Studie ACTT-1 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie zu Remdesivir. Eingeschlossen wurden hospitalisierte Erwachsene mit einer bestätigten COVID-19-Erkrankung mit einer definierten minimalen Schwere der Erkrankung (radiologische nachweisbare Infiltration der Lunge oder periphere kapillare Sauerstoffsättigung $[SpO_2] \leq 94 \%$ bei Raumluft oder Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe oder Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung).

Insgesamt wurden 1062 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Remdesivir (N = 541) oder der Placebogruppe (N = 521) zugeordnet. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Studienzentrum und Krankheitsschwere (schwer vs. mild/moderat) durchgeführt.

Remdesivir wurde in der Studie ACTT-1 zulassungskonform über 10 Tage verabreicht [15]. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Armen eine COVID-19-Standardtherapie gemäß den lokalen Leitlinien.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Zeit bis zur Erholung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, die Anteile an erholten Patientinnen und Patienten und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Endpunkte sollten bis Tag 29 nach Studienbeginn beobachtet werden. Die Behandlung konnte vor Tag 29 entblindet werden und anschließend Patientinnen und Patienten der Placebogruppe mit Remdesivir behandeln werden. 26 Patientinnen und Patienten (5 % der Placebogruppe) wechselten so im Studienverlauf zu einer Behandlung mit Remdesivir.

CAP-2

Bei der Studie CAP-2 handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Remdesivir. Eingeschlossen wurden hospitalisierte Erwachsene mit einer bestätigten COVID-19-Erkrankung und einer Pneumonie. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten eine Sauerstoffsättigung von $\leq 94 \%$ (arterielle Sauerstoffsättigung $[SaO_2]$ oder SpO_2) oder einen Oxygenierungsindex (Quotient aus Sauerstoffpartialdruck $[paO_2]$ und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration $[FiO_2]$) von < 300 mmHg bei Hospitalisierung aufweisen.

Insgesamt wurden 237 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Remdesivir (N = 158) oder der Placebogruppe (N = 79) zugeordnet. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung (kein Bedarf oder LFO vs. HFO / NIV / extrakorporale Membranoxygenierung [ECMO]) durchgeführt.

Remdesivir wurde in der Studie CAP-2 zulassungskonform über 10 Tage verabreicht [15]. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Armen eine COVID-19-Standardtherapie.

Die Studie wurde ausschließlich in 10 Zentren in Wuhan, China durchgeführt und aufgrund des Rückgangs der Neuerkrankungen vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl (n = 453) beendet.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Zeit bis zur klinischen Verbesserung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, die Anteile an erholten Patientinnen und Patienten und UEs. Die Endpunkte sollten bis Tag 28 beobachtet werden.

GS5774-A

Bei der Studie GS5774-A handelt es sich um eine 3-armige, offene, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie in der die Patientinnen und Patienten entweder über 5 Tage oder über 10 Tage mit Remdesivir behandelt wurden oder ausschließlich eine COVID-19-Standardtherapie erhielten. Eingeschlossen wurden COVID-19-erkrankte Erwachsene mit $\text{SpO}_2 > 94\%$ bei Raumluft und einem radiologischen Nachweis einer Lungeninfiltration. Die Patientinnen und Patienten durften nicht mechanisch beatmet werden.

Remdesivir wurde in der Studie GS5774-A zulassungskonform über 5 bzw. bis zu 10 Tage verabreicht [15]. Da beide Zeiträume über die Zulassung von Remdesivir abgedeckt sind, werden die beiden Studienarme im Folgenden, sofern möglich, zusammenfassend beschrieben und ausgewertet. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in allen Studienarmen eine COVID-19-Standardtherapie.

Insgesamt wurden 596 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Remdesivir über 5 Tage (N = 199), einer Behandlung mit Remdesivir über 10 Tage (N = 197) oder der Standardtherapie (N = 200) ohne Stratifizierung, randomisiert zugeordnet.

Primärer Endpunkt der Studie GS5774-A ist der klinische Status an Tag 11. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, die Anteile an erholten Patientinnen und Patienten und UEs. Die sekundären Endpunkte sollten bis Tag 28 Tag (± 5 Tage) nach Studienbeginn beobachtet werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Darin sind sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen. Nach der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung aktuellen S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 [16] ist Dexamethason das einzige Arzneimittel, welches zur Behandlung von COVID-19 sowohl zugelassen als auch empfohlen ist. So soll bei Patientinnen und Patienten mit schwerer ($\text{SpO}_2 < 90\%$, Atemfrequenz $> 30/\text{min}$) oder kritischer (akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom [ARDS], Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung eine Therapie mit Dexamethason erfolgen. Seit der letzten Aktualisierung der S3-Leitlinie (17.05.2021) kann – obwohl derzeit nicht für die

Behandlung von COVID-19 zugelassen – auch Tocilizumab bei Patientinnen und Patienten mit progredient schwerer COVID-19-Erkrankung eingesetzt werden. Tocilizumab sollte jedoch nicht eingesetzt werden bei Erkrankungen ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung.

Verabreichte Standardtherapien in den in den Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A

In allen 3 Studien wurde die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer Standardtherapie für COVID-19 behandelt. Diese war in den Studienprotokollen unterschiedlich definiert. In der ACTT-1-Studie war der Einsatz von Medikamenten, die spezifisch auf die Behandlung der COVID-19-Erkrankung abzielten, nur erlaubt, wenn dies den lokalen Leitlinien entsprach. In der Studie GS5774-A gab es für die Behandlungen im Vergleichsarm keine Einschränkungen. In der Studie CAP-2 war der Einsatz von Lopinavir/Ritonavir, Interferonen und Kortikosteroiden erlaubt.

Generell liefert der pU nur sehr eingeschränkte Informationen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So finden sich in Modul 4 A keine detaillierten Informationen zu verabreichten Wirkstoffen oder z. B. zur Thromboseprophylaxe. Ebenso liegen keine Angaben zu nicht medikamentösen Verfahren wie beispielsweise balanzierter Flüssigkeitstherapie vor. Aus den zu den eingeschlossenen Studien vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass Dexamethason bzw. andere Kortikosteroide in allen 3 Studien verabreicht wurden, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß. So wurden in der Gesamtpopulation in der Studie ACTT-1 23 % der Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroiden behandelt, in der Studie GS5774-A 17 % und in der Studie CAP-2 66 % (siehe Tabelle 8). Für keine der Studien liegen hierzu Angaben zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, welche der Zulassungspopulation von Remdesivir entsprachen, vor, genauso wenig wie Angaben zur Dosierung der Kortikosteroide oder zum Zeitpunkt des Einsatzes im Krankheitsverlauf. Für Tocilizumab liegen lediglich Angaben zur Studie GS5774-A vor, in welcher 2 % der Gesamtpopulation mit Tocilizumab behandelt wurde.

Tabelle 8: Ausgewählte Begleittherapien – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie, Gesamtpopulation

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)					
	ACTT-1		CAP-2		GS5774-A	
	Remdesivir + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Remdesivir + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Remdesivir + Standardtherapie	Standardtherapie
	N = 532	N = 516	N = 158	N = 78	N ^b = 384	N = 200
Antibiotika	420 (79)	443 (86)	142 (90)	73 (94)	76 (20) ^c	62 (31) ^c
Kortikosteroide	115 (22)	126 (24)	102 (65)	53 (68)	62 (16)	38 (19)
Hydroxychloroquin	184 (35)	189 (37)	k. A.	k. A.	38 (10)	89 (45)
Lopinavir/Ritonavir	k. A. ^d	k. A. ^d	44 (28)	23 (29)	21 (5)	43 (22)
Interferone	k. A. ^d	k. A. ^d	46 (29)	30 (38)	k. A.	k. A.
Tocilizumab	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A.	k. A.	2 (1)	10 (5)

a. In der Studie GS5774-A wurde kein Placebo verabreicht.
b. Patientinnen und Patienten mit 5 Tage bzw. 10 Tage Behandlungsdauer; eigene Berechnungen
c. Azithromycin
d. Es liegen nur die folgenden Angaben vor: andere für COVID-19 eingesetzte Medikamente im Remdesivir bzw. Placebo-Arm: 8 (1,5 %) vs. 14 (2,7 %); andere antivirale Medikamente: 10 (1,9 %) vs. 8 (1,6 %).
e. Für die Studie ACTT-1 liegen nur allgemeine Angaben zur Gabe von monoklonalen Antikörpern gegen Zytokine vor (Remdesivir-Arm: 23 [4 %] vs. Placebo-Arm: 26 [5 %]).
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Anhand der vorliegenden Informationen lässt sich nicht einschätzen, inwieweit die aktuell geltenden Leitlinienempfehlungen in den Studien umgesetzt sind. Da alle Studien zu Beginn der Corona-Pandemie durchgeführt wurden (Studienzeiträume 02/2020 bis 05/2020), ist dies zwar nicht anzunehmen, stellt aber nicht grundsätzlich die Eignung der Studien für die Nutzenbewertung infrage. Insbesondere hinsichtlich des nicht leitlinien-entsprechenden Einsatzes von Kortikosteroiden ist auch von einer unterschiedlichen Relevanz für einzelne Teilpopulationen (LFO vs. HFO / NIV) auszugehen. Die Empfehlung der S3-Leitlinie [16] für den Einsatz von Dexamethason beruht auf den Ergebnissen der RECOVERY-Studie [17]. In dieser zeigte sich ein Effekt von Dexamethason auf die Mortalität, abhängig vom Schweregrad der COVID-19-Erkrankung – gemessen anhand des Beatmungsstatus der Patientinnen und Patienten. Invasiv beatmete Patientinnen und Patienten profitierten mehr (relatives Risiko [RR]: 0,64; [95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI)]: [0,51; 0,81]) als nicht invasiv beatmete Patientinnen und Patienten mit Sauerstoffbedarf (RR: 0,82; 95 %-KI: [0,72; 0,94]). Für COVID-19-erkrankte Patientinnen und Patienten ohne Sauerstoffbedarf zeigte sich hingegen ein numerischer Nachteil von Dexamethason auf die Mortalität (RR: 1,19; 95 %-KI: [0,92; 1,55]). Abgeleitet aus diesen Ergebnissen, würden alle von der Zulassung von Remdesivir umfassten Patientinnen und Patienten von einer Behandlung mit Dexamethason profitieren. Es liegen allerdings innerhalb der Patientenpopulation mit Sauerstoffbedarf keine Analysen zu den Subgruppen LFO vs. HFO / NIV vor. Inwieweit auch hier eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von Dexamethason vom Schweregrad der COVID-19-Erkrankung vorliegt bleibt damit unklar, erscheint jedoch plausibel. Aus diesen Überlegungen lässt sich schließen, dass eine nicht adäquate Behandlung mit Kortikosteroiden weniger bedeutsam für Patientinnen und Patienten der Teilpopulation LFO ist und die Auswirkungen einer nicht adäquaten Behandlung mit Kortikosteroiden auf die Effekte von Remdesivir insbesondere in dieser Teilpopulation nicht von wesentlicher Bedeutung sind.

Zusammenfassung

Generell ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 seit Beginn der Pandemie verbessert hat. Daher lässt sich die Behandlung von COVID-19 in den eingeschlossenen Studien, welche zu Beginn der Pandemie durchgeführt wurden, nur eingeschränkt auf die heutige Versorgungssituation übertragen. Diese Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Relevante Teilpopulationen und Betrachtung nach Beatmungsstatus

Für die Nutzenbewertung sind jeweils nur Teilpopulationen der 3 eingeschlossenen Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A relevant:

- Aufgrund der Zulassung von Remdesivir werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben (LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn). In den 3 für die

Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind darüber hinaus auch Patientinnen und Patienten ohne Sauerstoffbedarf ebenso wie Patientinnen und Patienten mit einer invasiven Beatmung zu Studienbeginn untersucht worden. Für die Studien ACTT-1 und GS5774-A liegen jedoch jeweils Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor, die 59 % bzw. 16 % der Gesamtpopulation ausmachen. Für die CAP-2-Studie liegen keine separaten Auswertungen vor. Jedoch macht die Population derjenigen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf (ohne invasive Beatmung) zu Studienbeginn 98 % der Gesamtpopulation aus, die somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

- Darüber hinaus zeigt die Metaanalyse der eingeschlossenen Studien für den Endpunkt Mortalität eine deutliche Effektmodifikation für das Merkmal Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV) (siehe Tabelle 13 und Abbildung 1 in Anhang C), die eine getrennte Betrachtung der Patientengruppen erforderlich macht. Dieses Vorgehen wird inhaltlich gestützt durch die oben beschriebenen Überlegungen zur unterschiedlichen Relevanz der Dexamethason-Gabe in den beiden Teilpopulationen. Der pU legt solche getrennten Auswertungen für die Studien ACTT-1 und GS5774-A in Form von Subgruppenanalysen vor. Für die CAP-2 liegen keine derartigen Subgruppenauswertungen vor, jedoch macht die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit LFO 83 % der Gesamtpopulation aus, weshalb die Gesamtpopulation für die Teilpopulation LFO herangezogen wird. Die Konsequenzen, die dies für die Ergebnissicherheit der Auswertungen der Studie CAP-2 hat, werden in Abschnitt 2.4.2 beschrieben.

Die Zulassung von Remdesivir umschließt ebenfalls Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg [15]. In den relevanten Teilpopulationen wurden jedoch keine Jugendlichen eingeschlossen. Die vorliegenden Daten ermöglichen daher nur eine Aussage zu an COVID-19 erkrankten Erwachsenen.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten für die Studie CAP-2 und die relevante Teilpopulation der GS5774-A. Für die Studie ACTT-1 liegen lediglich Angaben für die Gesamtpopulation vor (diese sind in Tabelle 25 in Anhang D dargestellt). Für keine der 3 Studien liegen Angaben getrennt nach Beatmungsstatus vor.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ACTT-1 ^b		CAP-2 ^c		GS5774-A		
	Remdesivir + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Remdesivir + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Remdesivir 5d + Standard- therapie	Remdesivir 10d + Standard- therapie	Standard- therapie
	N = 327	N = 301	N = 158	N = 78	N = 31	N = 24	N = 38
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	66 [57; 73] ^d	64 [53; 70] ^d	56 (13)	52 (16)	60 (14)
Geschlecht [w / m], %	k. A.	k. A.	44 / 56	35 / 65	52 / 48	29 / 71	34 / 66
Region, n (%)							
Europa	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)	24 (77)	11 (46)	25 (66)
Rest der Welt	k. A.	k. A.	158 (100)	78 (100)	7 (23)	13 (54)	13 (34)
Klinischer Status, n (%)							
Hospitalisiert, LFO	k. A.	k. A.	129 (82) ^e	65 (83) ^e	29 (94)	23 (96)	36 (95)
Hospitalisiert, HFO / NIV	k. A.	k. A.	28 (18) ^e	9 (12) ^e	2 (6)	1 (4)	2 (5)
Symptombdauer vor Behandlungsbeginn [Tage], Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	11 [9; 12] ^d	10 [9; 12] ^d	9 [3; 37]	10 [1; 40]	11 [5; 26]
Anzahl an Hochrisiko- Komorbiditäten ^f							
0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10 (32)	6 (25)	8 (21)
1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	8 (26)	6 (25)	10 (26)
≥ 2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	13 (42)	12 (50)	20 (53)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A. ^g	k. A. ^g	4 (13)	11 (46)	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2 (6)	2 (8)	8 (21)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ACTT-1 ^b		CAP-2 ^c		GS5774-A		
	Remdesivir + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Remdesivir + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Remdesivir 5d + Standard- therapie	Remdesivir 10d + Standard- therapie	Standard- therapie
	N = 327	N = 301	N = 158	N = 78	N = 31	N = 24	N = 38
<p>a. In der Studie GS5774-A wurde kein Placebo verabreicht.</p> <p>b. Für Angaben zur Gesamtpopulation siehe Tabelle 21 in Anhang D.</p> <p>c. Angaben für die Gesamtpopulation, die für die Nutzenbewertung herangezogen wird, da sie zu 98 % der Zulassungspopulation entspricht.</p> <p>d. Median [Q1; Q3]</p> <p>e. 1 Patientin bzw. Patient im Remdesivir-Arm und 4 Patientinnen bzw. Patienten im Vergleichsarm zeigten einen klinischen Status außerhalb der Zulassung von Remdesivir (LFO, HFO oder NIV).</p> <p>f. Die Auswahl der Hochrisiko-Komorbiditäten erfolgte post hoc auf Basis der Einschätzung und Angaben des RKI.</p> <p>g. Insgesamt haben in beiden Studienarmen 36 Patientinnen und Patienten die Behandlung abgebrochen.</p> <p>5d: alle 5 Tage; 10d: alle 10 Tage; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; m: männlich; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; w: weiblich</p>							

Im Wesentlichen sind die Patientencharakteristika, sowohl zwischen den einzelnen Studienarmen als auch zwischen den relevanten Teilpopulationen der Studien ausgeglichen. Für die Studie ACTT-1 liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor, jedoch sind die Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (abgesehen vom klinischen Status) vergleichbar zu denen der Studien GS5774-A und CAP-2 (siehe Tabelle 25 in Anhang D). So sind in allen Studien überwiegend männliche Patienten eingeschlossen mit einem mittleren Alter zwischen 52 und 66 Jahren. Unterschiede zeigen sich bei den Regionen in denen die Studien durchgeführt wurden. Die Studie GS5774-A wurde hauptsächlich in Europa durchgeführt, die Studie ACTT-1 zu 80 % in Nordamerika und die Studie CAP-2 ausschließlich in China (Wuhan). In den Studien GS5774-A und CAP-2 waren > 80 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn auf eine LFO angewiesen. In der ACTT-1-Studie traf dies (bezogen auf die relevante Teilpopulation) auf 69 % zu, 31 % erhielten eine HFO / NIV.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ACTT-1	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
CAP-2	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
GS5774-A	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig

a. In der Studie GS5774-A wurde kein Placebo verabreicht.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an und begründet dies mit der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2)-infizierten deutschen Population. So handele es sich bei

dem relevanten Anwendungsgebiet um Patientinnen und Patienten mit schweren oder kritischen COVID-19-Verläufen. Risikofaktoren für schwere Verläufe seien laut Robert Koch-Institut (RKI) ein Alter ab 50 bis 60 Jahren, männliches Geschlecht sowie besondere Vorerkrankungen, wie Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, chronische Lungen-, Nieren- und Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen oder ein geschwächtes Immunsystem. In den eingeschlossenen Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 liege das mediane Alter bei über 50 Jahren und in den Studien ACTT-1 und CAP-2 sogar bei knapp 60 Jahren. Zudem wurden in allen Studien mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Zusätzlich litten in den Studien Patientinnen und Patienten an Hochrisiko-Komorbiditäten. Zusammenfassend geht der pU daher von einer Übertragbarkeit der Daten der Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Erholung zu Tag 14 / 15 bzw. zum Studienende
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten für die relevanten Teilpopulationen zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie

Studie	Endpunkte					
	Gesamtmortalität	Erholung ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
ACTT-1	ja	ja	nein ^c	ja ^d	ja ^d	nein ^e
CAP-2	ja	ja	nein ^c	ja ^d	ja ^d	nein ^e
GS5774-A	ja	ja	nein ^c	ja ^f	ja ^d	nein ^e

a. In der Studie GS5774-A wurde kein Placebo verabreicht.
b. erhoben über Ordinalskalen zum klinischen Status; zur genauen Operationalisierung siehe Abschnitt 2.4.3
c. Endpunkt nicht erhoben
d. hoher Anteil an erkrankungsbezogenen Ereignissen (z. B. respiratorische Insuffizienz, siehe Abschnitt 2.4.1)
e. Eine Auswahl spezifischer UEs war mangels vollständiger Daten zu den relevanten Teilpopulationen nicht möglich (siehe Abschnitt 2.4.1).
f. Ausschließlich für die Studie GS5774-A legt der pU in Modul 4 A Gesamtraten für SUEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor, die jedoch ohne entsprechende Daten aus den anderen Studien nicht herangezogen werden.

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

SUEs, Abbruch wegen UEs und spezifische UEs

Bei der Erfassung der SUEs und den Abbrüchen wegen UEs wurden neben therapiebezogenen UEs offensichtlich in großem Umfang Ereignisse, die der Symptomatik der Erkrankung zuzuordnen sind, erfasst (z. B. respiratorische Insuffizienz). Für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen müssen die Gesamtraten der SUEs und Abbrüchen wegen UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ausgewertet werden. Der pU legt ausschließlich für die Studie GS5774-A Gesamtraten für die SUEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor, für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ebenso wie für die anderen Studien liegen entsprechende Auswertungen nicht vor. Für die Studie ACTT-1 ist in diesem Zusammenhang unklar, welchen Zugriff der pU auf die Daten zu der Studie hat. Obwohl der pU in Modul 4 A angibt, den Studienbericht zur Studie ACTT-1 erstellt zu haben, zeigt er für diese Studie keine Auswertungen zu den Gesamtraten der SUEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse. Insgesamt sind die vorliegenden Gesamtraten zu den SUEs und Abbrüchen wegen UEs in der vorliegenden Situation nicht verwertbar und werden deswegen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Auch eine Auswahl spezifischer UEs war aus den vorliegenden Daten mangels vollständiger Daten nicht sinnvoll möglich: für die Studie ACTT-1 fehlen sowohl Angaben zu häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs für die relevante Teilpopulation gemäß Zulassung von Remdesivir, als auch Auswertungen der häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs zu den relevanten Teilpopulationen getrennt nach Beatmungsstatus.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Gesamtmortalität	Erholung ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
ACTT-1	N	N	N	– ^c	– ^d	– ^d	– ^e
CAP-2	N	N	N	– ^c	– ^d	– ^d	– ^e
GS5774-A	N	N	N	– ^c	– ^f	– ^d	– ^e

a. In der Studie GS5774-A wurde kein Placebo verabreicht.
b. erhoben über Ordinalskalen zum klinischen Status; zur genauen Operationalisierung siehe Abschnitt 2.4.3
c. Endpunkt nicht erhoben
d. hoher Anteil an erkrankungsbezogenen Ereignissen (z. B. respiratorische Insuffizienz, siehe Abschnitt 2.4.1)
e. Eine Auswahl spezifischer UEs war mangels vollständiger Daten zu den relevanten Teilpopulationen nicht möglich (siehe Abschnitt 2.4.1).
f. Ausschließlich für die Studie GS5774-A legt der pU in Modul 4 A Gesamtraten für SUEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor, die jedoch ohne entsprechende Daten aus den anderen Studien nicht herangezogen werden.

N: niedrig; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller in die Nutzenbewertung eingeschlossener Endpunkte als niedrig bewertet. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

Ergebnissicherheit für qualitative Zusammenfassung

Obwohl das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller in die Nutzenbewertung eingeschlossener Endpunkte als niedrig bewertet wird, unterscheiden sich die eingeschlossenen Studien in ihrer Ergebnissicherheit. Die Ergebnissicherheit in den Studien ACTT-1 und GS5774-A wird als hoch bewertet. Für die Studie CAP-2 liegen keine getrennten Auswertungen nach Beatmungsstatus vor. Da jedoch 83 % aller Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn LFO erhielten, wird die gesamte Studienpopulation zur Bewertung der Teilpopulation LFO eingeschlossen. Aufgrund der somit zu 18 % für die Teilpopulation falsch eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (überwiegend Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV) wird die Ergebnissicherheit in dieser Studie für die Auswertungen zur Teilpopulation LFO als mäßig bewertet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben wird insgesamt nur von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die aktuelle Versorgungssituation von hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 ausgegangen. Daraus ergibt sich für alle Studien für alle Endpunkte eine eingeschränkte Aussagesicherheit. Daher können auf Basis der verfügbaren Daten maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Remdesivir + Standardtherapie mit einer Standardtherapie bei COVID-19-erkrankten Patientinnen und Patienten mit einer Pneumonie, die einen zusätzlichen Bedarf an Sauerstoff haben, jedoch nicht invasiv beatmet werden, zusammen. Die Ergebnisse werden getrennt nach Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV) dargestellt (siehe Abschnitt 2.3.2). Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die beiden Remdesivir-Arme (5 und 10 Tage Behandlung) der Studie GS5774-A werden für die Auswertungen zusammengefasst (siehe auch Abschnitt 2.3.2). Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang C. Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang E dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Teilpopulation Studie	Remdesivir + Standardtherapie		Placebo ^a + Standardtherapie		Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo ^a + Standardtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Mortalität					
Gesamtmortalität (Studienende)					
LFO					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	232	9 (3,9)	203	25 (12,3)	0,32 [0,15; 0,66]; 0,001
GS5774-A ^c	52	0 (0)	36	4 (11,1)	0,08 [< 0,01; 1,40]; 0,016
Gesamt ^d					0,28 [0,14; 0,56]; < 0,001
+ Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit					
CAP-2	158	22 (13,9)	78	10 (12,8)	1,09 [0,54; 2,18]; 0,870
Gesamt (alle 3 Studien)					Bedeutsame Heterogenität: p = 0,021
HFO / NIV					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	95	19 (20,0)	98	20 (20,4)	0,98 [0,56; 1,72]; 0,997
GS5774-A ^c	3	0 (0)	2	0 (0)	–
Gesamt					0,98 [0,56; 1,72]; 0,997
LFO vs. HFO / NIV			Interaktionstest		p = 0,006
Morbidität					
Erholung zu Tag 14 / 15					
LFO					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	232	166 (71,6 ^e)	203	124 (61,1 ^e)	1,17 [1,02; 1,34]; 0,021
GS5774-A ^c	52	46 (88,5 ^e)	36	22 (61,1)	1,45 [1,10; 1,91]; 0,003
Gesamt ^d					1,22 [1,08; 1,38]; 0,002
+ Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit					
CAP-2	153	60 (39,2)	78	28 (35,9)	1,09 [0,77; 1,56]; 0,652
Gesamt					Qualitative Zusammenfassung

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Teilpopulation Studie	Remdesivir + Standardtherapie		Placebo ^a + Standardtherapie		Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo ^a + Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
HFO / NIV					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	95	40 (42,1 ^c)	98	33 (33,7 ^c)	1,25 [0,87; 1,80]; 0,246
GS5774-A ^c	3	0 (0)	2	1 (50,0)	0,25 [0,01; 4,23]; 0,375
Gesamt ^d					1,20 [0,84; 1,72]; 0,319
Erholung zum Studienende					
LFO					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	232	206 (88,8 ^c)	203	156 (76,8 ^c)	1,16 [1,06; 1,26]; < 0,001
GS5774-A ^c	52	51 (98,1 ^c)	36	27 (75,0)	1,31 [1,08; 1,59]; < 0,001
Gesamt ^d					1,18 [1,09; 1,28]; < 0,001
+ Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit					
CAP-2	150	106 (70,7)	77	49 (63,6)	1,11 [0,91; 1,35]; 0,322
Gesamt					Qualitative Zusammenfassung
HFO / NIV					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	95	57 (60,0 ^c)	98	61 (62,2 ^c)	0,96 [0,77; 1,21]; 0,808
GS5774-A ^c	3	1 (33,3 ^c)	2	2 (100)	0,45 [0,12; 1,76]; 0,250
Gesamt ^d					0,94 [0,75; 1,17]; 0,588
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten ^f				
SUEs	keine verwertbaren Daten ^f				
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^f				
a. In der Studie GS5774-A wurde kein Placebo verabreicht.					
b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [18])					
c. Gemeinsame Betrachtung der Arme zur Remdesivir Gabe über 5 und 10 Tage.					
d. berechnet aus Metaanalyse mit festem Effekt, Methode nach Mantel-Haenszel					
e. eigene Berechnung					
f. hoher Anteil an erkrankungsbezogenen Ereignissen (z. B. respiratorische Insuffizienz, siehe Abschnitt 2.4.1)					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo^a + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Teilpopulation Studie	Remdesivir + Standardtherapie		Placebo ^a + Standardtherapie		Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo ^a + Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse und Aussagesicherheit

Die Bewertung beruht auf quantitativen metaanalytischen Zusammenfassungen der Studienergebnisse. Sollte für einen Endpunkt eine quantitative Zusammenfassung wegen der geringen Anzahl von Studien oder dem Vorliegen von Heterogenität nicht angemessen sein, so erfolgt eine qualitative Zusammenfassung.

Dabei wird berücksichtigt, dass für die Endpunkte aus den eingeschlossenen Studien Ergebnisse mit unterschiedlicher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen. Es wird wie folgt vorgegangen.

Die Bewertung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes beruht zunächst auf den Ergebnissen mit hoher Ergebnissicherheit. Die Aussagesicherheit wird durch die Ergebnisse mit mäßiger Ergebnissicherheit nicht infrage gestellt. Durch die gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse mit hoher und mit mäßiger Ergebnissicherheit kann die Aussagesicherheit erhöht werden. Auf Basis der verfügbaren Informationen können jedoch aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2) für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

LFO

Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. Die Hinzunahme der Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit, CAP-2, führt zu einer heterogenen Datenlage. Insgesamt ergibt sich aus der qualitativen Zusammenfassung ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie. In der vorliegenden Datensituation wird

der nicht statistisch signifikante Effekt für die Gesamtmortalität in der Studie CAP-2 bei der Ausmaßbestimmung berücksichtigt (siehe Tabelle 13).

HFO / NIV

Für die Teilpopulation HFO / NIV zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie. Für die Teilpopulation HFO / NIV ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Dies weicht für beide Teilpopulationen (LFO und HFO / NIV) von der Einschätzung des pU ab, der insgesamt für die gesamte Zulassungspopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen für Remdesivir ableitet.

Morbidität

Erholung

Operationalisierung

Der Endpunkt Erholung wurde in allen 3 relevanten Studien über unterschiedliche, aber in großen Teilen kongruente Ordinalskalen zum klinischen Status der Patientinnen und Patienten erfasst (siehe Tabelle 33 in Anhang F). Basierend hierauf ist der Endpunkt Erholung (vom pU als Genesung bezeichnet) in den Studien wie folgt operationalisiert:

- In der Studie ACTT-1 wurde Erholung definiert als Erreichen der Kategorie 1 bis 3 auf einer 8-Punkte-Ordinalskala (1: nicht hospitalisiert; 2: nicht hospitalisiert, Einschränkung der Aktivität, Sauerstoffbedarf zu Hause oder beides; 3: hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung).
- In der Studie GS5774-A wurde Erholung definiert als Erreichen der Kategorie 6 oder 7 auf einer 7-Punkte-Ordinalskala (7: nicht hospitalisiert; 6: hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung).
- Für die Studie CAP-2 wurde Erholung definiert als Erreichen der Kategorie 1 oder 2 auf einer 6-Punkte-Ordinalskala (1: Entlassung oder Erreichen der Entlassungskriterien; 2: hospitalisiert, kein Bedarf einer Sauerstofftherapie).

Die Operationalisierung der Erholung ist somit für die Studien ACTT-1 und GS5774-A deckungsgleich. Ein Unterschied ergibt sich zur Studie CAP-2, in der auf der Ordinalskala für hospitalisierte Patientinnen und Patienten ohne Sauerstoffbedarf nicht unterschieden wurde, ob sie zusätzlichen Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung haben. Entsprechend wurden für die Studie CAP-2 alle Patientinnen und Patienten als erholt definiert, wenn sie keinen Sauerstoffbedarf mehr aufwiesen. In den Studien ACTT-1 und GS5774-A wurden

hingegen nur Patientinnen und Patienten ohne Sauerstoffbedarf als erholt definiert, wenn sie zusätzlich keinen Bedarf einer laufenden medizinischen Behandlung hatten.

Da jedoch der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten in den Studien mit einer Erholung zu den beiden Auswertungszeitpunkten nicht mehr hospitalisiert war, bleiben die Unterschiede in den Operationalisierungen ohne Konsequenzen und die Ergebnisse der 3 eingeschlossenen Studien werden zusammenfassend betrachtet.

Zur Nutzenbewertung werden die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Erholung sowohl zu Tag 14 (CAP-2 und GS5774-A) bzw. Tag 15 (ACTT-1) als auch zum Studienende (Tag 28 [CAP-2 und GS5774-A] bzw. Tag 29 [ACTT-1]) herangezogen. Die entsprechenden Ereigniszeitanalysen aus der Studie GS5774-A zeigen konsistente Ergebnisse.

LFO

Tag 14 / 15

Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Erholung zu Tag 14 / 15 in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. Die Hinzunahme der Studie CAP-2 mit mäßiger Ergebnissicherheit ergibt ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis bei homogener Datenlage. Deshalb wird auch in der vorliegenden Datenkonstellation eine qualitative Zusammenfassung vorgenommen. Aufgrund der Diskrepanz zwischen den 2 Analysen bezüglich der statistischen Signifikanz wird das Ergebnis der Studien mit hoher Ergebnissicherheit zur Ableitung herangezogen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erholung zu Tag 14 / 15 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie.

Studienende

Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Erholung zu Studienende in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. Durch die Hinzunahme der Studie CAP-2 ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie bei homogener Datenlage, allerdings mit breiterem Konfidenzintervall (RR: 1,17; 95 %-KI: [1,01; 1,36]). Somit wird auch in der vorliegenden Datenkonstellation eine qualitative Zusammenfassung vorgenommen. Daraus ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie.

HFO / NIV

Tag 14 / 15 und Studienende

Für die Teilpopulation HFO / NIV zeigt sich für den Endpunkt Erholung, sowohl zu Tag 14 / 15 wie auch zum Studienende in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt

sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie. Für die Teilpopulation HFO / NIV ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Dies weicht für beide Teilpopulationen von der Einschätzung des pU ab, der die vorliegende Operationalisierung (vom pU als Genesung bezeichnet) zusammen mit weiteren Operationalisierungen unter dem Endpunkt klinischer Status zusammenfasst und hierfür insgesamt für die gesamte Zulassungspopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen für Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Bei der Erhebung der SUEs und der Abbrüche wegen UEs wurden in den Studien im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Entsprechend zeigen die Ergebnisse einzelner häufiger UEs (z. B. respiratorische Insuffizienz) vergleichbare Vorteile für Remdesivir wie die Ergebnisse zur Morbidität. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir nicht verwertbar sind. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs (siehe Anhang E) werden jedoch keine negativen Effekte von Remdesivir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Remdesivir infrage stellen könnten. Daraus ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die relevanten Teilpopulationen (LFO und HFO / NIV, siehe Abschnitt 2.3.2) liegen keine separaten Subgruppenanalysen vor. Insbesondere Analysen zu dem Merkmal Alter sind jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet von großer Bedeutung, weil sich das Mortalitätsrisiko von COVID-19-Erkrankten bekanntermaßen erheblich zwischen den verschiedenen Altersgruppen unterscheidet. Da in den eingeschlossenen Studien das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten über 50 Jahren liegt (Median: 52 bis 68 Jahre) ist unklar, welche Effekte Remdesivir bei jüngeren und speziell bei jugendlichen COVID-19-Patientinnen und -Patienten mit einem deutlich geringeren Mortalitätsrisiko hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Erholung zu Tag 14 / 15 bzw. zum Studienende

Ereignisse, die eine stationäre Behandlung erfordern, sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Da der Endpunkt Erholung zu einem Hauptteil durch die Entlassung aus der stationären Behandlung abgebildet wird, wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Remdesivir + Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Teilpopulation	Remdesivir vs. Standardtherapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität		
Beatmungsstatus		
LFO	0–13,9 % vs. 11,1–12,8 % ^c RR: 0,28 [0,14; 0,56]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich ^d
HFO / NIV	0–20 % vs. 0–20,4 % ^c RR: 0,98 [0,56; 1,72]; p = 0,997	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Erholung zu Tag 14 / 15		
Beatmungsstatus		
LFO	39,2–88,5 % vs. 35,9–61,1 % ^c RR: 1,22 [1,08; 1,38]; RR: 0,82 [0,73; 0,93] ^e ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
HFO / NIV	0–42 % vs. 33,7–50 % ^c RR: 1,20 [0,84; 1,72]; p = 0,319	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erholung zum Studienende		
Beatmungsstatus		
LFO	70,7–98,1 % vs. 63,6–76,8 % ^c RR: 1,18 [1,09; 1,28] ^f ; RR: 0,85 [0,78; 0,92] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
HFO / NIV	33,3–60 % vs. 62,2–100 % ^c RR: 0,94 [0,75; 1,17]; p = 0,588	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Daten nicht verwertbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs		

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Remdesivir + Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Teilpopulation	Remdesivir vs. Standardtherapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. minimale und maximale Ereignisanteile</p> <p>d. Bei alleiniger Betrachtung der Studien mit hoher Ergebnissicherheit ergibt sich ein erheblicher Effekt. Da sich in der Studie CAP-2 jedoch kein statistisch signifikanter Effekt zeigt, wird in der vorliegenden Datensituation in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtmortalität abgeleitet.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f. Effektschätzung basierend auf Studien mit hoher Ergebnissicherheit</p> <p>HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Teilpopulation LFO	
Mortalität ▪ Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Gesamtmortalität)	–
Morbidität ▪ Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Erholung zu Tag 14 / 15 und Erholung zum Studienende)	–
Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor. Daten zu Nebenwirkungen sind nicht quantitativ interpretierbar.	
Teilpopulation HFO / NIV	
–	–
Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor. Daten zu Nebenwirkungen sind nicht quantitativ interpretierbar.	
HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung	

Teilpopulation LFO

In der Gesamtschau zeigen sich für die Teilpopulation LFO ausschließlich positive Effekte von Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie, sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch bezüglich des Endpunkts Erholung. Für die Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Jedoch werden auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte in einem Ausmaß vermutet, welche einen Zusatznutzen infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für COVID-19-erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie, die LFO zu Therapiebeginn erfordert, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Teilpopulation HFO / NIV

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie in der Teilpopulation HFO / NIV.

Zusammenfassend gibt es für COVID-19-erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie, die HFO / NIV zu Therapiebeginn erfordert, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hinweis zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Jugendliche

In die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen wurden keine Jugendlichen eingeschlossen und der pU legt auch keine Daten zur Übertragung der Ergebnisse auf Jugendliche vor. Da es für COVID-19 deutlich unterschiedliche Mortalitätsrisiken abhängig vom Alter gibt, lassen sich die für Erwachsene beobachteten Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht auf Jugendliche übertragen. Für Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert liegen somit keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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		
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn	Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes	Erwachsene: ▪ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
		Jugendliche: ▪ Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In den zur Nutzenbewertung eingeschlossen Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A lag das mediane Alter der Patientinnen und Patienten zwischen 52 und 68 Jahren.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die gesamte Zulassungspopulation einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung COVID-19 nachvollziehbar und plausibel.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [15]. Demnach wird Remdesivir angewendet 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 (LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht aufgrund der raschen weltweiten Ausbreitung von SARS-CoV-2 mit teils gravierenden Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien, um ein Fortschreiten von COVID-19 zu einem schweren und / oder kritischen Verlauf zu verhindern. Dies betreffe insbesondere auch antivirale Therapien, um neben der Linderung der Akutsymptomatik durch eine Reduktion der Viruslast auch eine systemische (hyper-)inflammatorische Reaktion und insbesondere einen Alveolarschaden zu verhindern. Derzeit sind die Behandlungsoptionen laut pU jedoch stark limitiert.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 17 zusammengefasst dargestellt sind und nachfolgend näher beschrieben werden.

Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	an COVID-19 erkrankte Patientinnen und Patienten in Deutschland im Jahr 2021	-	2 187 365
2	hospitalisierte Patientinnen und Patienten	4,0–7,0	87 495–153 116
3	Patientinnen und Patienten mit LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn	59,0	51 622–90 338
4	GKV-Anteil	87,5	45 163–79 036

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: an COVID-19 erkrankte Patientinnen und Patienten in Deutschland im Jahr 2021

Für die Anzahl der Neuerkrankungen an COVID-19 in Deutschland verweist der pU u. a. auf die an das RKI gemeldeten Infektionszahlen auf Basis der Lageberichte zum Stand vom 23.03.2021 [20,21]. Für seine Prognose der Infektionszahlen nimmt der pU an, dass der Höhepunkt der an das RKI gemeldeten neuen Fälle bis Anfang April 2021 überschritten und die Anzahl der neu übermittelten Fälle nach einer Stabilisierung im April ab Anfang Mai wieder rückläufig sein wird. Für das Jahr 2021 prognostiziert der pU eine Anzahl von 2 187 365 an COVID-19 erkrankte Patientinnen und Patienten in Deutschland.

Schritt 2: hospitalisierte Patientinnen und Patienten

Der pU schränkt die Zielpopulation nachfolgend auf hospitalisierte Patientinnen und Patienten ein, da Remdesivir nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden darf, in denen die Patientinnen und Patienten engmaschig überwacht werden können [15]. Für diesen Schritt verweist der pU zum einen auf die Entwicklung der vom RKI berichteten Hospitalisierungsraten der COVID-19-Fälle zum Stand vom 23.03.2021 (ca. 10 % bis 12 % seit Beginn des Jahres 2021) [21]. Der pU merkt dabei an, dass sich die in den Lageberichten des RKI genannte Hospitalisierungsrate nicht auf die Gesamtzahl der gemeldeten Fälle bezieht, sondern lediglich auf diejenigen, für die Angaben zur Hospitalisierung vorliegen. Da die Patientinnen und Patienten ohne Angaben zur Hospitalisierung primär nicht hospitalisiert seien, liege die auf Basis aller gemeldeten Fälle berechnete Hospitalisierungsrate um 1 bis 3 Prozentpunkte niedriger als die vom RKI berichtete Hospitalisierungsrate. Zudem könne davon ausgegangen werden, dass mit der zunehmenden Verfügbarkeit von Impfstoffen und den dadurch beschleunigten Impfungen der Risikogruppen die Anzahl der schweren und potenziell krankenhauspflchtigen COVID-19-Fälle im Verlauf des Jahres 2021 drastisch sinken werde. Auf Basis dieser Erläuterungen setzt der pU eine geschätzte Anteilsspanne von 4,0 % bis 7,0 % an, die er auf die Patientenzahl aus Schritt 1 überträgt. Somit ermittelt er eine Anzahl von 87 495 bis 153 116 hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Jahr 2021.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn

Für den Anteil der hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf verweist der pU auf Ergebnisse der internationalen Studie ACTT-1. Demnach benötigten bzw. erhielten ca. 59 % der 1062 zwischen 21.02.2020 und 19.04.2020 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Baseline eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr bzw. eine HFO / NIV [6]. Übertragen auf die Spanne aus dem vorherigen Schritt schätzt der pU eine Anzahl von 51 622 bis 90 338 Patientinnen und Patienten für Schritt 3.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,5 % [22,23] ermittelt der pU eine Anzahl von 45 163 bis 79 036 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zu den Schritten 1 und 2

Hinsichtlich der Infektionszahlen sowie des Anteils der Hospitalisierungen sind insbesondere Unsicherheiten bezüglich zukünftig beschlossener oder zurückgenommener Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz, dem Fortschritt bei der Durchimpfung der Bevölkerung sowie die Verbreitung und der Einfluss weiterer Varianten von SARS-CoV-2 zu berücksichtigen.

Zu Schritt 2

Den Angaben zu den klinischen Aspekten der dem RKI übermittelten COVID-19-Fälle nach Meldewoche zufolge liegt die Anzahl der insgesamt im Jahr 2021 gemeldeten hospitalisierten Fälle seit der 15. Kalenderwoche bereits oberhalb der vom pU geschätzten Untergrenze in diesem Schritt [24]. Die Untergrenze des pU stellt für diesen Schritt daher eine Unterschätzung dar.

Zu Schritt 3

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der klinischen Studie ACTT-1 auf die Gesamtheit der hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 (Schritt 2) ist mit Unsicherheit behaftet, da z. B. nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens 1 der folgenden Charakteristika aufwiesen [6]:

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

Neben der ACTT-1 lassen sich auch der SOLIDARITY-Studie Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer LFO oder HFO entnehmen. Der pU zieht diese Angaben nicht heran mit der Begründung, dass in der SOLIDARITY-Studie nur Patientinnen und Patienten mit einer $SpO_2 \leq 94\%$ bei Raumluft oder Sauerstoffbedarf eingeschlossen worden seien. Davon abweichend ist der zugehörigen Publikation [14] diese Einschränkung nicht zu entnehmen. Anhand der Publikation [14] lässt sich ein Anteil von ca. 63 % mit Bedarf einer LFO oder HFO zu Studienbeginn an allen 11 266 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten herleiten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass die Anzahl der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 ab Anfang Mai 2021 wieder abnehmen wird und in Abhängigkeit von der Durchimpfungsrate zeitnah drastisch

sinken wird. Somit geht er von einer sinkenden Anzahl an Neuinfektionen aus und schätzt für das Jahr 2025 eine Anzahl von 3640 Neuinfektionen mit SARS-CoV-2.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn und in Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn unterteilt. Ferner wird die Teilpopulation mit LFO zu Therapiebeginn in Erwachsene und Jugendliche unterteilt. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen in Modul 3 keine Angaben vor. Auf Basis der Studie ACTT-1 ergäbe sich, dass ca. 69 % der Patientinnen und Patienten bezogen auf Schritt 3 des Vorgehens des pU zur Ermittlung der Zielpopulation eine LFO und ca. 31 % eine HFO / NIV zu Baseline erhielten [6].

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für Remdesivir die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: Therapie nach Maßgabe der Ärztin bzw. des Arztes.

Gemäß der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in der Therapie nach Maßgabe der Ärztin bzw. des Arztes sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

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

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Anzahl der Behandlungen, den Verbrauch und die Arzneimittelkosten als patientenindividuell unterschiedlich ausweist. Dies ist plausibel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Remdesivir pro Behandlung entsprechen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [15] und sind plausibel. Demnach soll die Behandlungsdauer mindestens 5 Tage und nicht mehr als 10 Tage betragen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Remdesivir entsprechen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [15] und sind plausibel. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung für Remdesivir am 1. Behandlungstag 1-mal 200 mg und ab Tag 2 jeweils 1-mal täglich 100 mg.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, dass Remdesivir ein Klinikprodukt sei und ausschließlich stationär eingesetzt werde. Der Lauer-Taxe ist zum Stand vom 15.06.2021 kein Preis für Remdesivir zu entnehmen. Pro 100 mg-Durchstechflasche Remdesivir setzt der pU Kosten in Höhe von 547,40 € (Direktbezug: Herstellerabgabepreis in Höhe von 460 € zzgl. 19 % Mehrwertsteuer) an.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Remdesivir Jahrestherapiekosten in Höhe von 3284,40 € bis 6021,40 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die anhand der vom pU angegebenen Packungskosten bei 1 Behandlung pro Jahr plausibel sind. Für die Therapie nach Maßgabe der Ärztin bzw. des Arztes sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen. Des Weiteren beschreibt der pU die in Studien berichteten Therapieabbruchraten aufgrund von UEs.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Remdesivir wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Remdesivir sind je nach Teilpopulation unterschiedlich.

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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		
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn	Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes	Erwachsene: ▪ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn		Jugendliche: ▪ Zusatznutzen nicht belegt
		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In den zur Nutzenbewertung eingeschlossen Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A lag das mediane Alter der Patientinnen und Patienten zwischen 52 und 68 Jahren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Remdesivir	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg Körpergewicht) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn), davon	45 163–79 036	Die Schätzung des pU ist mit Unsicherheit versehen, die insbesondere in den Annahmen zur Entwicklung der Infektionszahlen und der Hospitalisierungsrate begründet liegt.
	Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn	k. A.	Anhand der Studie ACTT-1 lässt sich nach eigener Berechnung für Patientinnen und Patienten mit LFO ein Anteil in Höhe von ca. 69 % und für Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV ein Anteil in Höhe von ca. 31 % schätzen [6].
	Erwachsene	k. A.	
	Jugendliche	k. A.	
	Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn	k. A.	
<p>a. Angabe des pU COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Remdesivir	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg Körpergewicht) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn)	3284,40–6021,40	0	0	3284,40–6021,40	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind bei 1 Behandlung pro Jahr unter Annahme des vom pU angesetzten Herstellerabgabepreises für Remdesivir bei Direktbezug plausibel ^b . Zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weist der pU darauf hin, dass aufgrund der stationären Behandlung anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden. Dies ist plausibel.
Therapie nach Maßgabe der Ärztin bzw. des Arztes		patientenindividuell unterschiedlich ^c				Die Angabe des pU ist für die Jahrestherapiekosten plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Kosten für unterstützende Maßnahmen auch bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels anfallen. c. Von dieser Angabe in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.5) abweichend veranschlagt der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.4) keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von RDV sind in der Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. RDV darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können.

Die empfohlene Dosierung von RDV für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg ist:

- *Tag 1 – Einmalige Initialdosis von RDV 200 mg als intravenöse Infusion.*
- *Ab Tag 2 – RDV 100 mg einmal täglich als intravenöse Infusion.*

Die gesamte Behandlungsdauer sollte mindestens fünf Tage und nicht mehr als zehn Tage betragen.

Die Pharmakokinetik von RDV wurde bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. RDV sollte bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate <30 mL/min nicht angewendet werden.

Die Pharmakokinetik von RDV wurde bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung erforderlich ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei Kindern unter zwölf Jahren oder einem Gewicht <40 kg wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Das Potenzial für eine Wechselwirkung von RDV mit Hemmern/Induktoren des hydrolytischen Signalweges (Esterasen) oder Cytochrom P450 (CYP)2C8, CYP2D6 oder CYP3A4 wurde nicht untersucht. Das Risiko einer klinisch relevanten Wechselwirkung ist nicht bekannt. Starke Inhibitoren können eine erhöhte Exposition gegenüber RDV zur Folge haben. Die Verwendung von starken Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp) (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von RDV senken könnten, wird nicht empfohlen.

Dexamethason wurde als mittelstarker Induktor von CYP3A und P-gp beschrieben. Die Induktion ist dosisabhängig und tritt nach mehrfachen Dosierungen ein. Dexamethason hat wahrscheinlich keine klinisch bedeutsame Wirkung auf RDV, da RDV eine mäßige bis hohe hepatische Extraktionsratio hat und über einen kurzen Zeitraum zur Behandlung der COVID-19 angewendet wird.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von RDV bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. RDV darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit RDV aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Es ist nicht bekannt, ob RDV in die menschliche Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf das gestillte Kleinkind oder auf die Milchproduktion hat.

Aufgrund der Möglichkeit einer Virusübertragung an SARS-CoV-2-negative Säuglinge und von Nebenwirkungen des Arzneimittels bei gestillten Säuglingen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit RDV verzichtet werden soll/die Behandlung mit RDV zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gilead Sciences. A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. Final Clinical Study Report. ACTT-1 (CO-US-540-5776) [unveröffentlicht]. 2020.
4. Regents of the University of Minnesota. A Multicenter, Adaptive, Randomised Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults - Version for European Union/United Kingdom Sites [online]. [Zugriff: 30.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001052-18.
5. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) [online]. 2020 [Zugriff: 30.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280705>.
6. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med 2020; 383(19): 1813-1826. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
7. Capital Medical University. A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19 [online]. 2020 [Zugriff: 30.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257656>.
8. Wang Y, Zhang D, Du G et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; 395(10236): 1569-1578. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
9. Shih W, Shen X, Zhang P et al. Remdesivir is Effective for Moderately Severe Patients: A Re-Analysis of the First Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial on Remdesivir for Treatment of Severe COVID-19 Patients Conducted in Wuhan City. Open Access J Clin Trials 2020; 12: 15-21. <https://dx.doi.org/10.2147/OAJCT.S262606>.
10. Gilead Sciences. A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment. Interim 2 (Final Part A) Clinical Study Report. GS-US-540-5774 [unveröffentlicht]. 2020.

11. Gilead Sciences. A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment [online]. [Zugriff: 30.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000842-32.
12. Gilead Sciences. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment [online]. 2021 [Zugriff: 30.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292730>.
13. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 324(11): 1048-1057. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.16349>.
14. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med 2021. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
15. Gilead Sciences Ireland. Produktinformation Veklury (Remdesivir). Stand der Information: Dezember 2020.
16. Kluge S, Janssens U, Welte T et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 [online]. 2021 [Zugriff: 08.06.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-05.pdf.
17. Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384(8): 693-704. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
18. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
20. Robert Koch-Institut. Aktueller Lage-/Situationsbericht des RKI zu COVID-19 [online]. 2021 [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html.
21. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 23.03.2021 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2021.

22. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF20 Bund. Stand: Juli 2020 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
23. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2021 für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) [online]. 2019. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!y=2020&a=12,100&v=2&o=2020v2&g>.
24. Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
remdesivir OR GS-5734 OR GS5734 OR GS-441524 OR GS441524

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
remdesivir* OR GS-5734 OR GS5734 OR (GS 5734) OR GS-441524 OR GS441524 OR (GS 441524)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
remdesivir OR GS-5734 OR GS5734 OR GS 5734 OR GS-441524 OR GS441524 OR GS 441524

Anhang B Studiencharakteristika und Ergebnisse der Studie SOLIDARITY

Tabelle 21: Charakterisierung der Studie SOLIDARITY – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Standardtherapie

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SOLIDARITY	RCT, offen, parallel	hospitalisierte Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung	Remdesivir (N = 2750) Standardtherapie (N = 2725) Weitere Interventionen ^b vom pU ausgewertete Teilpopulation ^c : Remdesivir (n = 1828) Standardtherapie (n = 1811)	Screening: k. A. Behandlung: 10 Tage Beobachtung: 28 Tage	405 Zentren in: Ägypten, Albanien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Finnland, Frankreich, Honduras, Indien, Indonesien, Iran, Irland, Italien, Kolumbien, Kuwait, Libanon, Litauen, Luxemburg, Malaysia, Nordmazedonien, Norwegen, Österreich, Pakistan, Peru, Philippinen, Saudi-Arabien, Schweiz, Spanien und Südafrika 03/2020–laufend	primär: Mortalität (während des Krankenhausaufenthalts) sekundär: keine
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b. Bis zu dem ausgewerteten Datenschnitt wurden in weiteren Armen Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, und Interferon beta-1a untersucht.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, die zum Studienbeginn Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff (LFO, HFO, NIV) aufwiesen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention in der Studie SOLIDARITY – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Standardtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
SOLIDARITY	Remdesivir i. v.: 200 mg am Tag 1, gefolgt von 100 mg/Tag an den Tagen 2–10 ^a	lokale Standardtherapie
	Therapieanpassung: k. A.	
	Vor- und Begleitbehandlung	
	▪ k. A.	
a. Die Erhaltungsdosis wurde für die Dauer des Krankenhausaufenthalts verabreicht (bis zu 10 Tage). Wurde die Patientin / der Patient entlassen, wurde keine Infusion mehr verabreicht.		
i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie SOLIDARITY – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Standardtherapie

Studie	Remdesivir N ^a = 2743	Standardtherapie N ^a = 2708
Charakteristikum		
Kategorie		
SOLIDARITY		
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	36 / 64
Region, n (%)		
Asien und Afrika	1.558 (57)	1.496 (55)
Europa und Kanada	715 (26)	698 (26)
Lateinamerika	470 (17)	514 (19)
Klinischer Status, n (%)		
kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie	661 (24)	664 (25)
zusätzlicher Sauerstoffbedarf	1828 (67) ^b	1811 (67) ^b
invasive mechanische Beatmung	254 (9)	233 (9)
Symptombdauer vor Behandlungsbeginn [Tage], Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b. Keine Angaben getrennt nach LFO und HFO / NIV.		
HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; m: männlich; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; w: weiblich		

Tabelle 24: Ergebnisse (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Standardtherapie, Studie SOLIDARITY, relevante Teilpopulation (LFO + HFO / NIV)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Remdesivir		Standardtherapie		Remdesivir vs. Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOLIDARITY					
Mortalität					
Gesamtmortalität (Studienende) ^a	1828	192 (10,5)	1811	219 (12,1)	0,87 [0,72; 1,04]; 0,133 ^b
Morbidität	keine Ergebnisse für die Zulassungspopulation von Remdesivir vorliegend				
Nebenwirkungen	keine Ergebnisse vorliegend				
a. In-House-Mortalität zu Tag 28 b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [18]) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Anhang C Forest Plots zu Metaanalysen

Remdesivir + Standardtherapie vs. (Placebo) + Standardtherapie
Gesamtmortalität
LFO vs. HFO / NIV

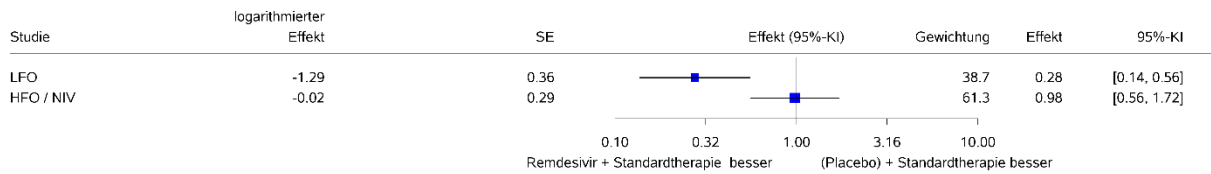


Abbildung 1: Forest Plot zur Interaktion (LFO vs. HFO / NIV) für den Endpunkt Gesamtmortalität. Teilpopulation LFO: metaanalytische Zusammenfassung der Studien ACTT-1 und GS5774-A; Teilpopulation HFO / NIV: Ergebnis der Studie ACTT-1.

Remdesivir + Standardtherapie vs. (Placebo) + Standardtherapie
Gesamtmortalität
Teilpopulation LFO

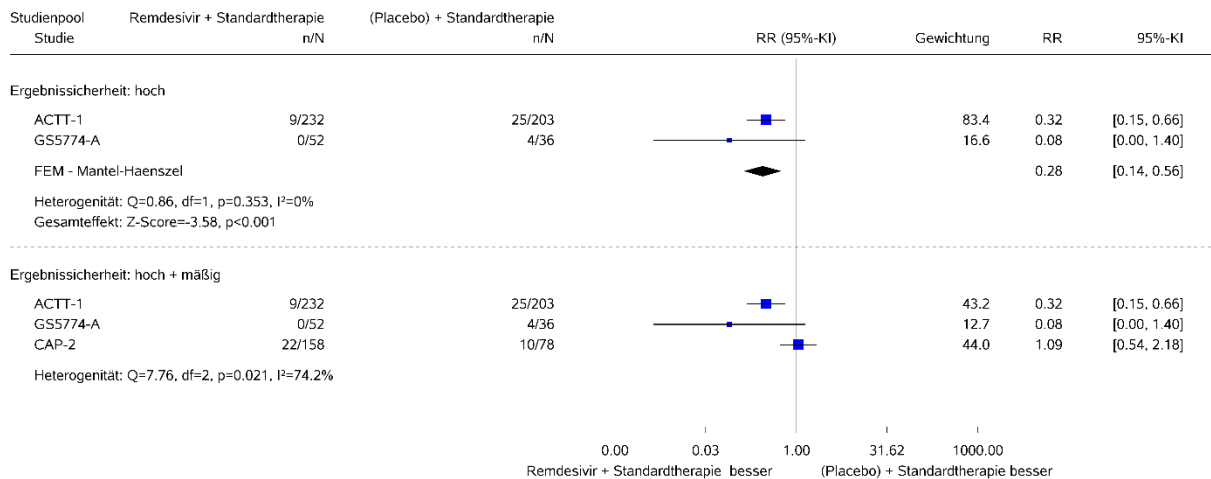


Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität, Teilpopulation LFO

Remdesivir + Standardtherapie vs. (Placebo) + Standardtherapie
Erholung zu Tag 14 / 15
Population: LFO

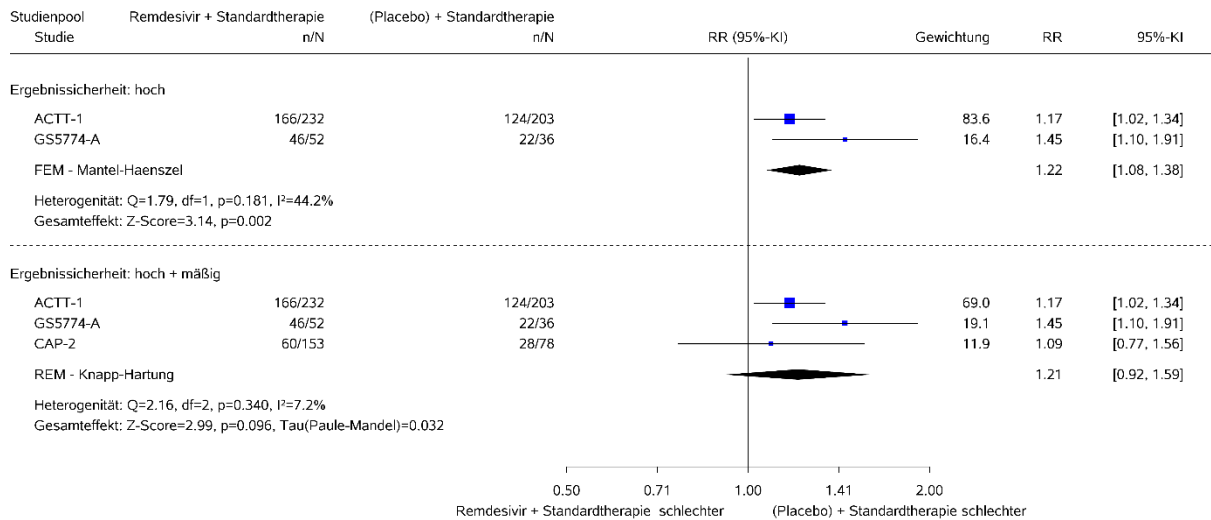
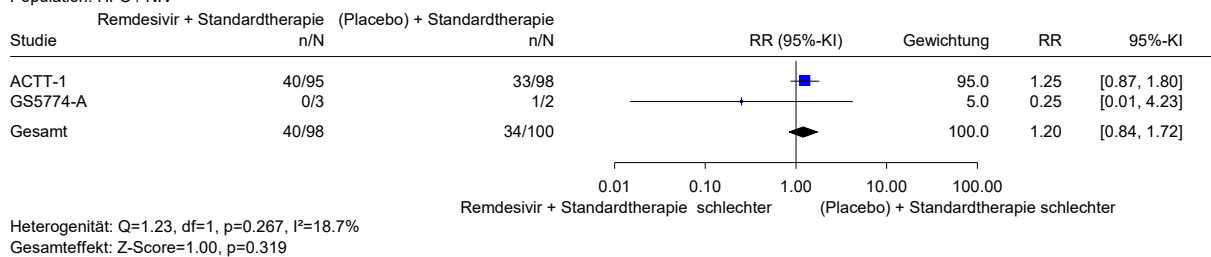


Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Erholung zu Tag 14 / 15, Teilpopulation LFO

Remdesivir + Standardtherapie vs. (Placebo) + Standardtherapie
Erholung zu Tag 14 / 15
Population: HFO / NIV



Heterogenität: $Q=1.23$, $df=1$, $p=0.267$, $I^2=18.7\%$
Gesamteffekt: Z-Score=1.00, $p=0.319$

Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Erholung zu Tag 14 / 15, Teilpopulation HFO / NIV

Remdesivir + Standardtherapie vs. (Placebo) + Standardtherapie
Erholung zum Studienende
Population: LFO

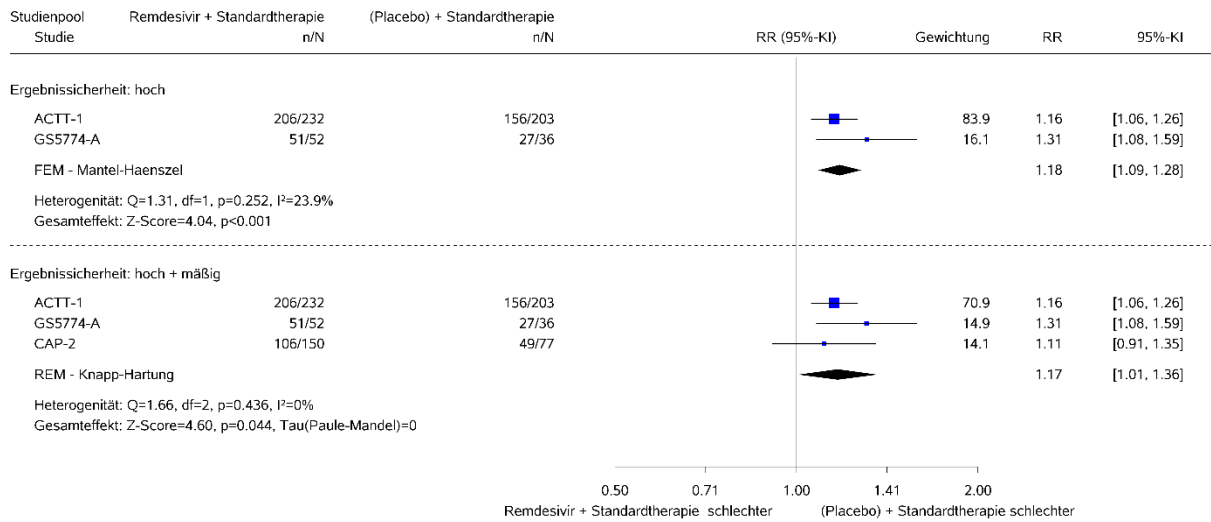


Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt Erholung zum Studienende, Teilpopulation LFO

Remdesivir + Standardtherapie vs. (Placebo) + Standardtherapie
Erholung zum Studienende
Population: HFO / NIV

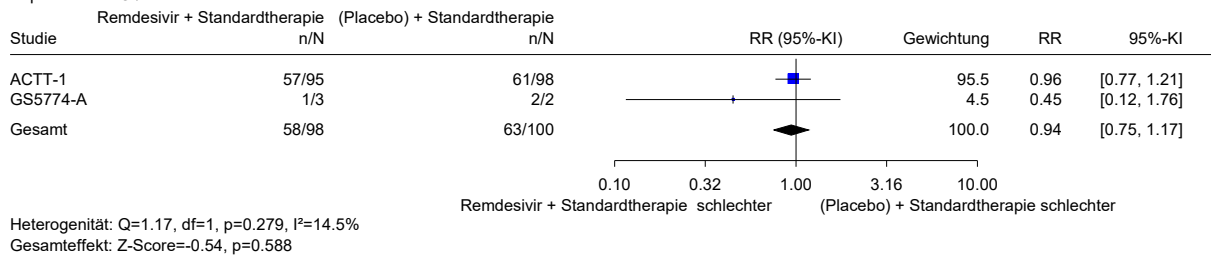


Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Erholung zum Studienende, Teilpopulation HFO / NIV

Anhang D Charakterisierung der Gesamtpopulation der Studie ACTT-1

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Studie ACTT-1, Gesamtpopulation

Studie Charakteristikum Kategorie	Remdesivir + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie
	N = 541	N = 521
ACTT-1		
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (15)	59 (15)
Geschlecht [w / m], %	35 / 65	36 / 64
Region, n (%)		
Europa	84 (16)	79 (15)
Rest der Welt ^a	457 (84)	442 (85)
Klinischer Status, n (%)		
Hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie	75 (14)	63 (12)
Hospitalisiert, LFO	232 (43)	203 (39)
Hospitalisiert, HFO / NIV	95 (18)	98 (19)
Hospitalisiert, invasiv mechanisch beatmet oder ECMO	131 (24)	154 (30)
fehlende Angabe	8 (1)	3 (1)
Symptombdauer vor Behandlungsbeginn [Tage]		
Median [Q1; Q3]	9 [6; 12]	9 [7; 13]
MW (SD)	10 (6)	10 (5)
Anzahl an Komorbiditäten ^c		
0	97 (18)	97 (19)
1	138 (26)	137 (26)
≥ 2	296 (55)	283 (54)
fehlende Angabe	10 (2) ^d	4 (1) ^d
Therapieabbruch, n (%) ^b	100 (18)	133 (26)
Studienabbruch, n (%)	14 (3) ^d	9 (2) ^d
<p>a. eigene Berechnung: Nordamerika und Asien b. ohne Erholung (definiert als Erreichen der Kategorie 1 bis 3 auf einer 8-Punkte-Ordinalskala; siehe Abschnitt 2.4.3) c. Es liegen keine Angaben zu Hochrisiko-Komorbiditäten analog zur Studie GS5774-A vor. d. eigene Berechnung</p> <p>ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

E.1 Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie ACTT-1

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Studie ACTT-1, relevante Teilpopulation (LFO + HFO / NIV)

Studie PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Remdesivir + Standardtherapie N = 325	Placebo + Standardtherapie N = 300
ACTT-1		
Gesamtrate UEs	165 (50,8)	169 (56,3)
Akute Nierenschädigung	14 (4,3)	16 (5,3)
Anämie	10 (3,1)	16 (5,3)
Hypoxie	9 (2,8)	13 (4,3)
Fieber	16 (4,9)	13 (4,3)
Atemstörung	15 (4,6)	23 (7,7)
Respiratorische Insuffizienz	26 (8,0)	49 (16,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (1,8)	12 (4,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	6 (1,8)	19 (6,3)
Kreatinin im Blut erhöht	16 (4,9)	16 (5,3)
Glukose im Blut erhöht	24 (7,4)	14 (4,7)
glomeruläre Filtrationsrate vermindert	36 (11,1)	36 (12,0)
Hämoglobin erniedrigt	22 (6,8)	20 (6,7)
Hyperglykämie	16 (4,9)	13 (4,3)
Hypertonie	7 (2,2)	11 (3,7)
Hypotonie	6 (1,8)	11 (3,7)
Lymphozytenzahl erniedrigt	23 (7,1)	28 (9,3)
Lymphopenie	5 (1,5)	19 (6,3)
Prothrombinzeit verlängert	13 (4,0)	5 (1,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen. Es liegen keine Angaben zu SOC vor.</p> <p>HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Der pU legt keine Ergebnisse zu häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs für die relevante Teilpopulation vor. In Modul 4 A stellt der pU häufige SUEs der Studie ACTT-1 für die Teilpopulation mit schwerer COVID-19 dar.

E.2 Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie CAP-2

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Studie CAP-2

Studie PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Remdesivir+ Standardtherapie N = 155	Placebo + Standardtherapie N = 78
CAP-2		
Gesamtrate UEs	102 (65,8)	50 (64,1)
Obstipation	21 (13,5)	12 (15,4)
Hypoalbuminämie	20 (12,9)	12 (15,4)
Hypokaliämie	18 (11,6)	11 (14,1)
Glukose im Blut erhöht	11 (7,1)	6 (7,7)
Anämie	18 (11,6)	12 (15,4)
Ausschlag	11 (7,1)	2 (2,6)
Thrombozytopenie	16 (10,3)	5 (6,4)
erhöhtes Gesamtbilirubin	15 (9,7)	7 (9,0)
erhöhte Blutfette	10 (6,5)	8 (10,3)
Leukozytenzahl erhöht	11 (7,1)	6 (7,7)
Hyperlipidämie	10 (6,5)	8 (10,3)
erhöhter Blutharnstoff	10 (6,5)	5 (6,4)
Neutrophilenzahl erhöht	10 (6,5)	4 (5,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei ≥ 10 % Patientinnen und Patienten im Kontrollarm aufgetreten sind</p> <p>b. Unklar, nach welcher Klassifikation die Codierung erfolgte; Bezeichnungen ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen.</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 28: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Studie CAP-2

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Remdesivir+ Standardtherapie N = 155	Placebo + Standardtherapie N = 78
CAP-2		
Gesamtrate SUEs	28 (18,1)	20 (25,6)
Lungenversagen oder ARDS	16 (10,3)	6 (7,7)
Kardiopulmonales Versagen	8 (5,2)	7 (9,0)
a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Interventionsarm aufgetreten sind		
b. Unklar, nach welcher Klassifikation die Codierung erfolgte; Bezeichnungen ohne Anpassung aus M4 übernommen		
ARDS: akutes Atemnotsyndrom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, Studie CAP-2

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Remdesivir+ Standardtherapie N = 155	Placebo + Standardtherapie N = 78
CAP-2		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	18 (11,6)	4 (5,1)
Lungenversagen oder ARDS	7 (4,5)	1 (1,3)
Sekundärinfektion	4 (2,6)	7 (9,0)
Kardiopulmonales Versagen	3 (1,9)	1 (1,3)
Übelkeit	1 (0,6)	0 (0)
Erbrechen	1 (0,6)	0 (0)
Ileus	0 (0)	1 (1,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (1,3)	0 (0)
Ausschlag	2 (1,3)	0 (0)
Appetit vermindert	1 (0,6)	0 (0)
Erhöhtes Gesamtbilirubin	1 (0,6)	0 (0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,6)	0 (0)
Krampfanfall	0 (0)	1 (1,3)
Verstärkte Schizophrenie	0 (0)	1 (1,3)
Verstärkte Depression	0 (0)	1 (1,3)
a. Unklar, nach welcher Klassifikation die Codierung erfolgte; Bezeichnungen ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
ARDS: akutes Atemnotsyndrom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

E.3 Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie GS5774-A

Tabelle 30: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Standardtherapie, Studie GS5774-A, relevante Teilpopulation (LFO + HFO / NIV)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
	Remdesivir 5 Tage N = 31	Remdesivir 10 Tage N = 24	Standardtherapie N = 38
GS5774-A			
Gesamtrate UEs	13 (41,9)	18 (75,0)	21 (55,3)
Herzerkrankungen	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (19,4)	2 (8,3)	5 (13,2)
Diarrhoe	0 (0)	1 (4,2)	4 (10,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	4 (16,7)	1 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (6,5)	1 (4,2)	6 (15,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (6,5)	2 (8,3)	5 (13,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	k. A.	3 (12,5)	2 (5,3)
Untersuchungen	4 (12,9)	3 (12,5)	4 (10,5)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 31: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Standardtherapie, Studie GS5774-A, relevante Teilpopulation (LFO + HFO / NIV)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
	Remdesivir 5 Tage N = 31	Remdesivir 10 Tage N = 24	Standardtherapie N = 38
GS5774-A			
Gesamtrate SUEs	0 (0)	2 (8,3)	7 (18,4)
Herzerkrankungen	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)
Herzstillstand	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen			
HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 32: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Standardtherapie, Studie GS5774-A, relevante Teilpopulation (LFO + HFO / NIV)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
	Remdesivir 5 Tage N = 31	Remdesivir 10 Tage N = 24	Standardtherapie N = 38
GS5774-A			
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	0 (0)	k. A. ^a
a. Gemäß Angabe des pU war ein Abbruch der Standardtherapie nicht möglich, daher gibt es hierzu keine Angaben.			
HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis			

Anhang F Ordinalskalen zum klinischen Status

Tabelle 33: In den Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A eingesetzte Ordinalskalen zum klinischen Status von Patientinnen und Patienten mit COVID-19

8-Punkte-Ordinalskala (ACTT-1)		6-Punkte-Ordinalskala (CAP-2)		7-Punkte-Ordinalskala (GS5774-A)	
1	Nicht hospitalisiert, keine Beeinträchtigung der Aktivität	1	Entlassung oder Erreichen der Entlassungskriterien (definiert als klinische Genesung, Normalisierung der Pyrexie, Atemfrequenz < 24 Atemzüge/min, SpO ₂ > 94 % bei Raumluft und Linderung des Hustens, alles für ≥ 72 Stunden)	7	Nicht hospitalisiert
2	Nicht hospitalisiert, Einschränkung der Aktivität, Sauerstoffbedarf zu Hause oder beides				
3	Hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung	2	Hospitalisiert, kein Bedarf einer Sauerstofftherapie	6	Hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung
4	Hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie, aber Bedarf einer weiteren medizinischen Versorgung (im Zusammenhang mit COVID-19 oder aus anderen Gründen)			5	Hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie, aber Bedarf einer fortlaufenden medizinischen Versorgung (der COVID-19 oder aus anderen medizinischen Gründen)
5	Hospitalisiert, benötigt zusätzlichen Sauerstoff	3	Hospitalisiert aufgrund des Bedarfs einer Sauerstofftherapie (jedoch keine High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht invasive Beatmung)	4	Hospitalisiert, erhält Low- Flow Sauerstofftherapie
6	Hospitalisiert, nicht invasiv beatmet oder erhält High-Flow-Sauerstofftherapie	4	Hospitalisiert aufgrund des Bedarfs einer nicht invasiven Beatmung oder High-Flow-Sauerstofftherapie	3	Hospitalisiert, nicht invasiv beatmet oder erhält High-Flow-Sauerstofftherapie
7	Hospitalisiert, invasiv mechanisch beatmet oder erhält ECMO	5	Hospitalisiert aufgrund des Bedarfs einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO	2	Hospitalisiert, invasiv mechanisch beatmet oder erhält ECMO
8	Tod	6	Tod	1	Tod

Tabelle wurde aus Modul 4 A übernommen und angepasst.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; SpO₂: Periphere kapillare Sauerstoffsättigung

Anhang G Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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