

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

12. Mai 2022

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

Remdesivir

**(COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,
erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)**

veröffentlicht am 19. April 2022

Vorgangsnummer 2022-01-15-D-789

IQWiG Bericht Nr. 1328

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Remdesivir (Veklury®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studie
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Erholung und Entlassung aus dem Krankenhaus
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Remdesivir (Veklury®) bei Patient*innen mit COVID-19 ist das zweite Verfahren für dieses Arzneimittel bei dieser Infektionskrankheit. Remdesivir ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	nach Maßgabe des Arztes	beträchtlich	Hinweis	geimpfte Patient*innen	nicht belegt	-
				ungeimpfte Patient*innen	nicht quantifizierbar	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Behandlung von COVID-19 hat sich in den letzten Monaten auf die Verhinderung schwerer Verläufe bei vulnerablen Patient*innen konzentriert.
- Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. Inzwischen stehen mehrere, wirksame Arzneimittel in dieser Indikation zur Verfügung.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Remdesivir ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie GS-9012 (PINETREE). Aufgenommen wurden Patient*innen mit unterschiedlichen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf
- Remdesivir führte zu einer Senkung der Hospitalisierungsrate. Todesfälle traten nicht auf.
- Unklar ist, ob und in welchem Maße
 - die Wirksamkeit von Remdesivir bei Erkrankten vom Status der Immunabwehr (Schutzimpfung, genesen) beeinflusst wird,
 - bestimmte Risikopatient*innen in stärkerem Maße von Remdesivir profitieren,
 - die klinische Wirksamkeit bei den verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten identisch ist.
- Die Verträglichkeit von Remdesivir ist gut, die Rate schwerer unerwünschten Ereignisse war niedriger als im Placebo-Arm.

In der Hämatologie und Onkologie wird der Einsatz von Remdesivir bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf mit dem Empfehlungsgrad B (niedrigster Grad E - höchster Grad A) empfohlen. Im Einzelfall ist eine Entscheidung zwischen Remdesivir, oralen Virostatika und Antikörpern erforderlich.

2. Einleitung

SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über

500.000.000 Personen dokumentiert, über 6.250.000 Patient*innen sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigen, dass in Deutschland über 25.000.000 Personen an COVID-19 erkrankt und über 135.000 verstorben sind [2].

Ausgelöst wurde die Pandemie in Deutschland zu Beginn 2021 durch den Wildtyp von SARS-CoV-2, gefolgt von der Variante B.1.1.7 (Alpha), die im August 2021 von der Variante B.1.617.2 (Delta) verdrängt wurde. Ab Ende 2021 dominierte die Variante B.1.1.529 (Omikron) BA.1, aktuell abgelöst von der Omikron-Sublinie BA.2. Sie ist leichter übertragbar als vorherige Varianten und machte Anfang Mai 2022 >95% der virologisch charakterisierten Infektionen aus [3].

Die zugelassenen Schutzimpfungen verhindern die Infektion nicht, reduzieren aber das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 70-95%. Auffrischimpfungen (Booster) können die Immunantwort verbessern und werden in Deutschland empfohlen. Immunsupprimierte Patient*innen haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [4]. Betroffen sind vor allem Patient*innen nach Organtransplantation, Patient*innen nach Stammzelltransplantation ohne vollständige immunologische Rekonstitution sowie Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien, Autoimmunerkrankungen und aktiven soliden, insbesondere metastasierten Tumorerkrankungen [5]. Diese Patient*innen gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 [6].

3. Stand des Wissens

Zahlreiche Studien haben Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 identifiziert. Zu den Risikofaktoren gehören u. a. höheres Alter, Adipositas mit BMI >30, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, Immunsuppression, aktive Krebserkrankung und der Status „nicht geimpft“ [7]. Das Vorliegen mehrerer Faktoren steigert dieses Risiko.

Die Fachgesellschaften empfehlen bei dringendem V. a COVID-19 und einem positiven Testbefund (Antigentest oder PCR-Test) bei Risikopersonen die frühzeitige Einleitung einer gezielten Therapie. Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 sollen darüber informiert werden, dass sie sich im Falle einer Erkrankung oder bei engem Kontakt zu Infizierten (Haushalt) sofort mit ihren behandelnden Ärzt*innen in Verbindung setzen sollen.

Primäres Ziel der Therapie von COVID-19 bei Krebspatient*innen mit aktiver Erkrankung und/oder unter immunsuppressiver Therapie ist die Verhinderung schwerer oder sogar tödlicher Verläufe. Dazu werden derzeit folgende Arzneimittel als Monotherapie empfohlen (jeweils in alphabetischer Reihenfolge):

- Monoklonale Antikörper
 - o Sotrovimab (Xevudy®), i.v. als Einmalgabe
 - o Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld™), i.m. als Einmalgabe
- Virostatika
 - o Molnupiravir (Lagevrio®), p.o. über 5 Tage
 - o Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), p.o. über 5 Tage
 - o Remdesivir (Veklury®), i.v. über 3 Tage

Alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Placebo und nicht gegeneinander getestet. Entsprechend sind neben Unterschieden in der Wirksamkeit auch die jeweiligen Einschränkungen (Art der Applikation, Interaktion mit anderen Arzneimitteln) zu berücksichtigen [8].

Remdesivir (RDV) ist ein Nukleotid-Prodrug, das in den Wirtszellen zum pharmakologisch aktiven Nukleosid-Triphosphat metabolisiert wird. Es konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in die neu entstehenden RNA-Ketten [9]. Während der Replikation der viralen RNA in infizierten

Wirtszellen führt der Einbau von RDV-Triphosphat konsekutiv zu einer verzögerten Störung des Kopiervorgangs. Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Remdesivir bei Patient*innen mit COVID-19 zur Verhinderung schwerer Verläufe sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 mit Hospitalisierung/Tod

Studie ¹	Patient*innen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung ⁴	Mortalität ⁴
GS9012, PINETREE [10]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung ambulant behandelt erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Remdesivir i.v. Tag 1: 200 mg Tag 2+3: 100 mg	562 (1:1)	5,3 vs 0,7 ⁶ p = 0,008 (NNT 22) ⁷	0 vs 0 ⁶

¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Patient*innen, Randomisierung in Klammern; ⁴ Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 an Tag 28, als Rate in %; ⁵ Mortalität – Sterblichkeit, als Rate in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ NNT, number needed to treat, Anzahl zu behandelnder Patient*innen, damit ein Studienendpunkt verhindert wird;

Remdesivir wurde zuerst im Juli 2020 für die EU zugelassen zur Behandlung von 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. Die Indikation wurde im Dezember 2021 erweitert.

4. Dossier und Bewertung von Remdesivir

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das berücksichtigt die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen der Patient*innen.

4.2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrischen, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie GS-9012 (PINETREE). Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Das Patientenkollektiv setzt sich folgendermaßen zusammen:

Alter ≥60 Jahre	30,2%
Diabetes mellitus	61,6%
Adipositas	55,2%
Hypertonie	47,7%
Chronische Lungenerkrankung	24,0%
Vaskuläre Erkrankungen	7,8%
Aktive Krebserkrankung	5,3%
Immunsuppression	4,1%
Chronische Nierenerkrankung	3,2%

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

In beiden Therapiearmen verstarben keine Patient*innen bis zum Tag 28.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Hospitalisierung

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache war der primäre, kombinierte Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Remdesivir (Hazard Ratio 0,13; p=0,0076).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate von unerwünschten Ereignissen lag unter Remdesivir etwas niedriger als im Placebo-Arm (**46,3 vs 42,3%**). Am häufigsten traten in beiden Gruppen Kopfschmerzen, Husten und Übelkeit auf. Auch die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war unter Remdesivir niedriger als im Placebo-Arm (**6,7 vs 1,8%**).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Vorgeschlagen wird erneut eine Subgruppenbildung, hier in eine unterschiedliche Bewertung von Geimpften und Nicht-Geimpften. Diese Unterscheidung ist fachlich nicht begründet:

- „Geimpft sein“ bedeutet nicht per se einen ausreichenden Impfschutz. Die individuelle Reaktion auf die verschiedenen, zugelassenen Impfstoffe ist sehr unterschiedlich. Insbesondere bei Immunsupprimierten können auch nach 3 oder 4 Schutzimpfungen keine oder keine ausreichenden, neutralisierenden Antikörper nachgewiesen werden [4].
- Auch ein initial ausreichender Impfschutz lässt bereits nach 3-6 Monaten nach. Das hat zum Konzept der Booster-(Auffrischung-)Impfung geführt. Das führt zu einer weiteren Heterogenität der Gruppe der Geimpften. Die formale Einteilung in Geimpften und Nicht-Geimpften wird dieser Heterogenität nicht gerecht.
- Eine durchgemachte COVID-19-Impfung unter dem formalen Begriff „genesen“ bietet ebenfalls einen Schutz gegen eine weitere COVID-19-Erkrankung. Auch diese Gruppe wird im IQWiG-Vorschlag nicht berücksichtigt.
- Laborchemisch könnte eine Unterscheidung der Patient*innen auf der Basis des Nachweises neutralisierender Antikörper durchgeführt werden. Allerdings wurde die Zulassungsstudie von Remdesivir nicht unter dieser Prämisse durchgeführt. Darüber hinaus fehlt ein evidenzbasierter Grenzwert zur Differenzierung zwischen geschützten und nicht-geschützten Patient*innen.

Zusammengefasst fehlt die Rationale für eine Subgruppenbildung „geimpft“ versus „nicht geimpft“. Das methodische Argument eines positiven Interaktionstests als Basis einer Subgruppenbildung greift ebenfalls nicht.

Der Bericht des IQWiG wurde ohne infektiologische bzw. COVID-19-Expert*innen und ohne Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Portfolio wirksamer Arzneimittel zur Verhinderung schwerer Verläufe bei COVID-19 hat sich in den letzten 6 Monaten erfreulich verbreitet. Hier gehören jetzt monoklonale Antikörper (Sotrovimab (Xevudy®), Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld®)) sowie Virostatika (Molnupiravir (Lagevrio®), Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) und Remdesivir (Veklury®)).

Die intravenöse Gabe von Remdesivir über 3 Tage führt zu einer signifikanten Reduktion schwerer Verläufe, gemessen an der Rate erforderlicher Krankenhausaufnahmen. Die Verträglichkeit von Remdesivir ist gut, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse liegt nicht als im Placebo-Arm.

Im Kontext der aktuellen Pandemie-Situation sind folgende Punkte zu diskutieren:

Wirksamkeit bei der Omikron-Variante BA.2

In vitro-Analysen zeigen eine Wirksamkeit von Remdesivir bei der aktuell in Deutschland dominierenden Omikron-Variante von SARS-CoV-2. Allerdings wurde die Zulassungsstudie von Remdesivir nicht an diesem Patientenkollektiv getestet. Aufgrund der *In vitro*-Daten erscheint uns ein Evidenztransfer gerechtfertigt.

Wirksamkeit bei Patient*innen mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2

Die Zulassungsstudie schloss geimpfte Patient*innen aus. Wie in Kapitel 4.3 ausführlich erläutert, ist hier eine viel differenziertere Betrachtung erforderlich. Neben dem Status „geimpft“ sind auch die Kriterien „Anzahl der Auffrischimpfung“, „Zeit nach der letzten Schutzimpfung“ und „Nachweis neutralisierender Antikörper“ relevant. Ob Remdesivir in den verschiedenen Patientengruppen dieselbe Wirksamkeit wie in der Zulassungsstudie hat, ist offen. Allerdings erscheint uns das Einschlusskriterium „Erkrankung an COVID-19“ auch weiterhin als Kriterium für eine antivirale Therapie geeignet. Die Erkrankung zeigt ja an, dass das Individuum nicht ausreichend gegen SARS-CoV-2 geschützt war.

Definition der Risikopatient*innen

Die Zulassungsstudie schloss Patient*innen ein, bei denen eine Hochrisiko-Situation diskutabel ist. Dazu gehören z. B. Diabetes mellitus unabhängig von der Beherrschung der Erkrankung, Alter ≥ 60 Jahre unabhängig von weiteren Risikofaktoren, BMI ≥ 30 ohne weitere Risikofaktoren. Wünschenswert wäre eine größere Studie, in der auch signifikante Unterschiede in den einzelnen Risikokonstellation quantifizierbar gewesen wären.

Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Studien zum Vergleich der verschiedenen, jetzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen liegen nicht vor. Entsprechend richtet sich die Indikation zum Einsatz von Remdesivir u. a. nach dem Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber den oralen Arzneimitteln oder nach der Indikation zum Einsatz monoklonaler Antikörper aufgrund von Immunsuppression.

Remdesivir ist eine wirksame Therapie zur Verhinderung schwerer Verläufe bei Patient*innen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Aufgrund der dynamischen Situation in der Pandemie vor allem in Bezug auf die vorherrschende SARS-CoV-2 und auf den immunologischen Schutz der Bevölkerung ist der Zusatznutzen von Remdesivir nicht quantifizierbar.

6. Literatur

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081
3. [Wochenbericht zu COVID-19 \(rki.de\)](#)
4. Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, von Lilienfeld-Toal M: COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. Nat Rev Clin Oncol 11:1-17, 2022. DOI: [10.1038/s41571-022-00610-8](https://doi.org/10.1038/s41571-022-00610-8)
5. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patientinnen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@_@guideline/html/index.html
6. Hierarchisierung von Risikofaktor. en für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-SchutzimpfungenEine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten. RKI Epidemiologisches Bulletin 19, 2021, 12. Mai 2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21.pdf?__blob=publicationFile
7. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
8. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-arzneimittel-20220209.pdf>
9. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E et al.: Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. J Biol Chem 295:6785-6797, 2020. DOI: [10.1074/jbc.RA120.013679](https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013679)
10. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R et al.: Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. Dec 22, 2021. N Engl J Med DOI: [10.1056/NEJMoa2116846](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO Charité Universitätsmedizin Berlin) in Kooperation mit Dr. Nicola Giesen (DGHO - AGIHO, Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Heidelberg) und Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO – AGIHO, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie) erarbeitet.