

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Remdesivir

Vom 16. September 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
4.	Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	31
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	31
B.	Bewertungsverfahren	38
1.	Bewertungsgrundlagen	38
2.	Bewertungsentscheidung.....	38
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
2.2	Nutzenbewertung	38
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	38
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	38
2.2.4	Therapiekosten.....	38
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	39

1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	40
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	46
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	46
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	48
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	48
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI).....	76
5.3	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)...	86
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) ..	112
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	133
5.6	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	138
5.7	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	145
5.8	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	150
5.9	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	160
5.10	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	165
5.11	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	170
5.12	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	177
D.	Anlagen.....	184
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	184
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	203

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Remdesivir (Veklury) ist aufgrund von pandemiebedingten Ausnahmeregelungen (Arzneimittelgesetz-Zivilschutzverordnung; § 26b Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG)) seit Mai 2020 in Deutschland in Verkehr gebracht. Remdesivir erhielt am 3. Juli 2020 eine bedingte Zulassung zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung.

Aufgrund von Geringfügigkeit war der Wirkstoff Remdesivir zunächst mit Beschluss vom 20. August 2020 von der Nutzenbewertung und der pharmazeutische Unternehmer von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach 5. Kapitel § 5 Verfo freigestellt. Mit erneuter Beschlussfassung vom 3. Dezember 2020 wurde die Freistellung befristet bis 31. März 2021 und der pharmazeutische Unternehmer dementsprechend aufgefordert, innerhalb von drei Monaten Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfo vorzulegen. Der pharmazeutische

Unternehmer hat gemäß 5. Kapitel § 15 Absatz 4 S. 1 i.V.m. § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 1. April 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Remdesivir nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Remdesivir (Veklury) gemäß Fachinformation

Veklury 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)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ist neben Remdesivir der Wirkstoff Dexamethason bei Infektionen, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordern, zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zum aktuellen Zeitpunkt orientiert sich die Behandlung der COVID-19 Erkrankung an der klinischen Ausprägung (mild, schwer) mit den vorwiegenden Symptomen.

Ein überwiegender Anteil der Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung kann ambulant (d.h. in häuslicher Isolation) betreut werden. Bei diesen Patienten in ambulanter Betreuung können supportive Maßnahmen z.B. Analgetika oder Antipyretika beinhalten.

Bei moderaten und schweren Verläufen kann eine stationäre Behandlung angezeigt sein. Insbesondere eine schwere Organbeteiligung (Lunge, Niere) kann auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig machen. Für Patienten in stationärer Betreuung bei schwereren Verläufen können supportive Maßnahmen unter anderem die frühzeitige Sauerstoffgabe oder bei schwerer respiratorischer Beeinträchtigung auch die mechanische Beatmung sowie in Abhängigkeit der Vor- und Begleiterkrankungen eine Thromboseprophylaxe bzw. therapeutische Antikoagulation und eine bilanzierte Flüssigkeitstherapie beinhalten. Eine Prävention von Sekundärinfektionen sowie eine leitliniengerechte Sepsistherapie sollte gegeben sein. Eine Therapie mit Dexamethason soll bei Patienten mit schwerer ($SpO_2 < 90\%$, Atemfrequenz $> 30/\text{min}$) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung erfolgen².

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Remdesivir. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der COVID-19 Erkrankung gewährleistet.

In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z.B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2 S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-05.pdf (letzter Zugriff: 30. August 2021)

2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Remdesivir wie folgt bewertet:

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A zugrunde. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt getrennt nach Beatmungsstatus (Low-Flow-Sauerstoff [LFO] vs. High-Flow-Sauerstoff / nicht-invasive Beatmung [HFO/NIV]), weil die Patientengruppen sich hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung und deshalb auch bezüglich des Stellenwerts der Behandlungsoption Dexamethason deutlich unterscheiden. Die Empfehlungen für den Einsatz von Dexamethason, dem einzigen zugelassenem Arzneimittel, welches derzeit zur Behandlung von COVID-19 in den Leitlinien empfohlen wird, beruht auf

den Ergebnissen der RECOVERY-Studie³, in der sich ein Effekt von Dexamethason auf die Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad der COVID-Erkrankung zeigte. Abgeleitet aus den Ergebnissen der RECOVERY-Studie würden alle von der Zulassung von Remdesivir umfassten Patientinnen und Patienten von einer Behandlung mit Dexamethason profitieren. Invasiv beatmete Patientinnen und Patienten profitierten mehr als nicht invasiv beatmete Patientinnen und Patienten mit Sauerstoffbedarf. Für COVID-19-Erkrankte ohne Sauerstoffbedarf zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Vorteil von Dexamethason auf die Mortalität. Innerhalb der Patientenpopulation mit Sauerstoffbedarf liegen 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. Es bestehen somit Unsicherheiten dahingehend, inwieweit Patientinnen und Patienten mit LFO-Sauerstofftherapie bereits von einer Behandlung mit Dexamethason profitieren. Der pharmazeutische Unternehmer zieht zusätzlich die Studie SOLIDARITY heran, deren Daten jedoch für die Fragestellung der Nutzenbewertung ohne weitere differenzierte Aufarbeitung und Auswertung getrennt nach Beatmungsstatus nicht geeignet sind.

Bei der Studie ACTT-1 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, multinationale, randomisierte Parallelgruppenstudie zu Remdesivir, die in 60 Zentren in 10 Ländern (Dänemark, Deutschland, Griechenland, Japan, Mexiko, Singapur, Südkorea, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich) durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden hospitalisierte Erwachsene mit einer bestätigten COVID-19-Erkrankung mit einer definierten minimalen Schwere der Erkrankung. 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 damaligen lokalen Leitlinien.

Bei der Studie CAP-2 handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Remdesivir, die ausschließlich in 10 Zentren in Wuhan (China) durchgeführt wurde. 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 [SaO₂] oder SpO₂) oder einen Oxygenierungsindex (Quotient aus Sauerstoffpartialdruck [paO₂] und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration [FiO₂]) 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 aufgrund des Rückgangs der Neuerkrankungen vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl (n = 453) beendet.

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-

3 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>

Standardtherapie erhielten. Die Studie wurde in 105 Zentren in 12 Ländern (Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Niederlande, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich) durchgeführt. Eingeschlossen wurden COVID-19-erkrankte 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, 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.

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.

Für die Studie CAP-2 liegen keine Subgruppenauswertungen getrennt nach Beatmungsstatus vor, jedoch macht die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit LFO 83 % der Gesamtpopulation aus, weshalb die Gesamtpopulation für die Teilpopulation der LFO herangezogen wird.

In allen drei Studien wurden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer Standardtherapie für COVID-19 behandelt. Diese war in den Studienprotokollen unterschiedlich definiert und es werden im Dossier generell nur sehr eingeschränkte Informationen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geliefert. Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass Dexamethason bzw. andere Kortikosteroide zwar in allen drei Studien verabreicht wurden, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Allerdings liegen diese Angaben nur für die jeweiligen Gesamtpopulationen und nicht für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor. Dies erschwert zusätzlich die Beurteilung, ob in diesen Teilpopulationen eine adäquate Behandlung mit Dexamethason erfolgte. Entsprechend der derzeitigen Evidenzlage sowie des Versorgungskontexts wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Dexamethason in der hyperinflammatorischen Phase der Infektion bei Patientinnen und Patienten, die auf eine Sauerstofftherapie angewiesen sind, angezeigt ist.

Anhand der vorliegenden Informationen lässt sich für weniger schwer betroffene Patientinnen und Patienten mit einer LFO-Sauerstofftherapie nicht abschließend einschätzen inwieweit der aktuell geltende Versorgungsstandard, insbesondere betreffend des Einsatzes von Dexamethason, in den Studien umgesetzt ist. Somit bestehen für die vorliegenden Studien Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studien werden trotzdem für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei Patientinnen und Patienten, die auf eine HFO-Sauerstofftherapie angewiesen sind und sich somit in der Regel in einer späteren, schwerwiegenderen Phase der Erkrankung befinden, ist Dexamethason hingegen ein essentieller Therapiebestandteil. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien ist somit mit erheblichen Unsicherheiten

verbunden. Die Ergebnisse der Studien werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

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. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Studie ohne eine weitere differenzierte Aufarbeitung der Daten jedoch nicht geeignet, da keine Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV) vorliegen. Solche Auswertungen sind aber für die vorliegende Bewertung erforderlich. Die Studie SOLIDARITY wurde in 405 Zentren in 30 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 regelhaft gewährleistet und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse somit zusätzlich erschwert. Zusammenfassend wird die Studie SOLIDARITY nicht zur Nutzenbewertung von Remdesivir herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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.

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

Mortalität

Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Meta-Analyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit (ACTT-1 und GS5774-A) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. In der Studie CAP-2 zeigen sich hingegen keine Vorteile für Remdesivir auf das Gesamtüberleben, die einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergeben würden. Die Hinzunahme der Studie CAP-2 führt daher zu einer heterogenen Datenlage, die unter Berücksichtigung der Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Studienpopulationen nicht bewertbar ist. Die Mortalitätsdaten können für die Nutzenbewertung somit nicht herangezogen werden.

Morbidität

Der Endpunkt Erholung wurde in allen drei relevanten Studien über unterschiedliche, aber in großen Teilen kongruente Ordinalskalen zum klinischen Status der Patientinnen und Patienten erfasst.

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.

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.

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 in der Metaanalyse aller drei Studien 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). Zusammenfassend wird unter Berücksichtigung der Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Studienpopulationen ein Vorteil für Remdesivir abgeleitet.

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.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Erwachsenen mit einer COVID-19-Erkrankung mit LFO zu Therapiebeginn, liegen aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Erholung) vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Hinzunahme der Studie CAP-2, führt jedoch zu einer heterogenen Datenlage, so dass sich keine Rückschlüsse für die Nutzenbewertung ableiten lassen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Erholung ebenfalls Vorteile für Remdesivir. Jedoch führt hier die Hinzunahme der Studie CAP-2 bei der Auswertung zu Tag 14/15 zu einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis. Bei Hinzunahme der Studie CAP-2 bei der Auswertung der Erholung zu Studienende verbleibt der Vorteil für Remdesivir statistisch signifikant, allerdings mit breiterem Konfidenzintervall.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor, da in den Studien die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben wurde.

Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind aufgrund der umfangreichen Miterfassung erkrankungsbezogener Ereignisse nicht verwertbar.

Unsicherheiten betreffen die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studien. Die in den Studien eingesetzte Standardtherapie gegen COVID-19 enthielt zwar auch Kortikosteroide, jedoch wurden diese in den Studien in sehr unterschiedlichem Ausmaß eingesetzt. Eine Behandlung mit Dexamethason soll laut S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - bei Patienten mit schwerer (SpO₂ < 90 %, Atemfrequenz > 30/min) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung erfolgen. Es ist unklar, inwiefern und in welchem Maße diese Empfehlung auch auf Patientinnen und Patienten mit moderater Schwere der COVID-19-Erkrankung, die mit LFO behandelt werden, zutrifft. Nach Aussagen der klinischen Stellungnehmerinnen und Stellungnehmer kommt in der Behandlungsphase von COVID-19

mit LFO ein gleichzeitiger Einsatz von Remdesivir und Dexamethason nur in einer kurzen Übergangsphase von der virusreplikativen zur hyperinflammatorischen Phase der Erkrankung infrage. Ob der Einsatz von Dexamethason in den Studien in dieser Übergangsphase im ausreichenden Maße erfolgte, ist ebenfalls unklar.

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte von Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie bezüglich des Endpunkts Erholung. Unsicherheiten ergeben sich bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und aufgrund der heterogenen Studienlage in der Endpunktkategorie Mortalität.

Zusammengenommen wird ein geringer Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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. Da die Daten zu den Nebenwirkungen nicht bewertet werden können, ergeben sich zusätzliche Unsicherheiten. Schließlich ist auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse im Endpunkt Erholung auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheiten verbunden, da ein wesentlicher Bestandteil des Endpunktes die Entlassung aus dem Krankenhaus ist, welche in multizentrischen Studien regelmäßig regionalen Unterschieden unterworfen ist.

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich trotz des Vorliegens von mehreren RCTs hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableiten.

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Studienübergreifend bestehen bei der Patientenpopulation b) erhebliche Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Behandlung mit Dexamethason soll laut S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - bei Patienten mit schwerer ($SpO_2 < 90\%$, Atemfrequenz $> 30/\text{min}$) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung erfolgen. Entsprechend des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse ist für die in der Regel schwerer betroffenen Patienten, die eine HFO-Sauerstofftherapie erhalten, Dexamethason daher ein essentieller Teil der Therapie. Aus den Angaben zum Einsatz von Dexamethason, die nur für die Gesamtpopulationen vorliegen, lässt sich nicht zweifelsfrei ableiten, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten in den bewertungsrelevanten Teilpopulationen ist, der mit Dexamethason behandelt wurde. Bezüglich des heutigen Versorgungsstandards ist davon auszugehen, dass insbesondere im Vergleich zu den Studien ATCC-1 und GS5774-A ein höherer Anteil der Patienten, die HFO-Sauerstoff erhalten, Dexamethason erhalten würden. Die Ergebnisse der Studien werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Mortalität

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.

Morbidität

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.

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.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Erwachsenen mit einer COVID-19-Erkrankung mit HFO / NIV zu Therapiebeginn, liegen aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1 und GS5774-A Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Erholung) vor.

Studienübergreifend bestehen bei Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn erhebliche Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studienergebnisse werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch für den Morbiditätsendpunkt Erholung zeigt sich sowohl zu Tag 14 / 15 wie auch zum Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind aufgrund der umfangreichen Miterfassung erkrankungsbezogener Ereignisse nicht verwertbar.

Ungeachtet der Unsicherheiten inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie als vollumfänglich umgesetzt angesehen werden kann, ergäben sich selbst bei inhaltlicher Bewertung weder positive noch negative Effekte für Remdesivir bei Erwachsenen, die zu Therapiebeginn HFO / NIV erhalten.

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, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Es wurden in den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen keine Jugendlichen in die Studien eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt weiterhin 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. Es liegen

daher keine verwertbaren Daten für Jugendliche vor und ein Zusatznutzen ist auch für diese Patientenpopulation nicht belegt.

2.1.4. Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Veklury mit dem Wirkstoff Remdesivir.

Remdesivir ist zugelassen 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).

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden:

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten
- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten
- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für alle drei Patientengruppen eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

zu Patientengruppe a)

Für diese Patientengruppe liegen aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Erholung) vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben eine heterogene Datenlage für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse im Endpunkt Mortalität sind daher insgesamt nicht bewertbar. Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Erholung Vorteile für Remdesivir. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind nicht verwertbar.

Unsicherheiten betreffen die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studien. Die in den Studien eingesetzte Standardtherapie gegen COVID-19 enthielt zwar auch Kortikosteroide, jedoch wurden diese in den Studien in sehr unterschiedlichem Ausmaß eingesetzt. Eine Behandlung mit Dexamethason soll bei Patienten mit schwerer oder kritischer COVID-19-Erkrankung erfolgen. Ob der Einsatz von Dexamethason in den Studien im ausreichenden Maße erfolgte, ist unklar.

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte von Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie bezüglich des Endpunkts Erholung. Unsicherheiten ergeben sich bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht bewertbarer Daten zu den Nebenwirkungen und aufgrund der heterogenen Studienlage in der Endpunktkategorie Mortalität.

Generell kann die Behandlung von COVID-19 in den eingeschlossenen Studien, welche zu Beginn der Pandemie durchgeführt wurden, nur eingeschränkt auf die heutige Versorgungssituation übertragen werden.

Zusammengenommen wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

zu Patientengruppe b)

Für diese Patientengruppe liegen aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1 und GS5774-A Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Erholung) vor.

Es bestehen große Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des adäquaten Einsatzes von Dexamethason. Die Studienergebnisse werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch für den Morbiditätsendpunkt Erholung zeigt sich sowohl zu Tag 14 / 15 wie auch zum Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind aufgrund der umfangreichen Miterfassung erkrankungsbezogener Ereignisse nicht verwertbar.

Ungeachtet der Unsicherheiten inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie als vollumfänglich umgesetzt angesehen werden kann, ergäben sich selbst bei inhaltlicher Bewertung in der Gesamtschau der Ergebnisse auch bei inhaltlicher Bewertung der Studien weder positive noch negative Effekte für Remdesivir.

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, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

zu Patientengruppe c)

Es wurden in den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen keine Jugendlichen in die Studien eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt weiterhin 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. Es liegen daher keine verwertbaren Daten für Jugendliche vor und ein Zusatznutzen ist auch für diese Patientenpopulation nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A21-38) zugrunde gelegt. Als Basis dienen die an das RKI gemeldeten Infektionszahlen auf Basis der Lageberichte zum Stand vom 23. März 2021.

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund des allgemeinen Infektionsgeschehens, zukünftig beschlossener oder zurückgenommener Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz, dem Fortschritt bei der Durchimpfung der Bevölkerung sowie der Verbreitung und des Einflusses weiterer Varianten von SARS-CoV-2 mit massiven Unsicherheiten verbunden sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Veklury (Wirkstoff: Remdesivir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Remdesivir darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

Remdesivir ist in der Lauer-Taxe nur als Klinikpackung gelistet. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt. Der Unternehmer gibt in Modul 3 einen Krankenhausapothekeneinkaufspreis in Höhe von 460,00 € exkl. Mehrwertsteuer an.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Remdesivir	1 x täglich	1	5 – 10	5 - 10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Remdesivir	100 mg	Initialdosis: 200 mg Erhaltungsdosis: 100 mg	Initialdosis: 2 x 100 mg Erhaltungsdosis: 1 x 100 mg	5 - 10	6 x 100 mg – 11 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU)	Mehrwertsteuer	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Remdesivir	1 PIK	460 €	87,40 €	547,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzung: PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates				

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen,

werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 1. April 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Remdesivir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. April 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Remdesivir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 1. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	26. Juli 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	17. August 2021 31. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr)

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. August 2021 (BAnz AT 11.10.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Remdesivir wie folgt ergänzt:**

Remdesivir

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT 27.10.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2020):

Veklury 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)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Erholung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-38) sofern nicht anders indiziert.

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Metaanalytische Zusammenfassung der Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A aufgeteilt in die für die Bewertung relevanten Teilpopulationen der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Low-Flow-Sauerstoff (LFO) zu Therapiebeginn und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit High-Flow-Sauerstoff (HFO) bzw. einer nicht-invasiven Beatmung (NIV) zu Therapiebeginn

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

Mortalität

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
Gesamt mortalität (Studienende)					
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn					
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 ^e					
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

Morbidität

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
Erholung zu Tag 14 / 15					
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn					
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 ^c)	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 ^g					
CAP-2	153	60 (39,2)	78	28 (35,9)	1,09 [0,77; 1,56]; 0,652
Gesamt					Qualitative Zusammenfassung
Erholung zum Studienende					
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	232	206 (88,8 ^e)	203	156 (76,8 ^e)	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 ^g					
CAP-2	150	106 (70,7)	77	49 (63,6)	1,11 [0,91; 1,35]; 0,322
Gesamt					Qualitative Zusammenfassung

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Mortalität

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 (%)	
Gesamtmortalität (Studienende)					
Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn					
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

Morbidität

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 (%)	
Erholung zu Tag 14 / 15					
Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	95	40 (42,1 ^e)	98	33 (33,7 ^e)	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					
Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	95	57 (60,0 ^e)	98	61 (62,2 ^e)	0,96 [0,77; 1,21]; 0,808

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 (%)	
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

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten
und
- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	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 (%)	
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 Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) ^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 Berechnung des IQWiG ^f hoher Anteil an erkrankungsbezogenen Ereignissen (z. B. respiratorische Insuffizienz) ^g 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 % falsch eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wird die Ergebnissicherheit als mäßig bewertet.					

Endpunkt	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
Verwendete Abkürzungen: HFO: High-Flow-Sauerstoff; LFO: Low-Flow-Sauerstoff; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; 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					

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Es liegen keine Daten für Jugendliche vor.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

An COVID-19 erkrankte Erwachsene und Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

ca. 45 000 – 79 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Veklury (Wirkstoff: Remdesivir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Remdesivir darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patientinnen und Patienten engmaschig überwacht werden können.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

An COVID-19 erkrankte Erwachsene und Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Remdesivir ^a	3284,40 € - 6021,40 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich
^a Remdesivir wird derzeit nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird der Einkaufspreis der Klinikpackung (Angaben des pharmazeutischen Unternehmers) zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.	

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Remdesivir
(COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr)**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. August 2021 (BANz AT 11.10.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Remdesivir wie folgt ergänzt:

Remdesivir

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nichtinvasive Beatmung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nichtinvasive Beatmung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Erholung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nichtinvasive Beatmung erhalten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nichtinvasive Beatmung erhalten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-38) sofern nicht anders indiziert.



Metaanalytische Zusammenfassung der Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A aufgeteilt in die für die Bewertung relevanten Teilpopulationen der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Low-Flow-Sauerstoff (LFO) zu Therapiebeginn und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit High-Flow-Sauerstoff (HFO) bzw. einer nichtinvasiven Beatmung (NIV) zu Therapiebeginn

a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

Mortalität

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
Gesamtmortalität (Studienende)					
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn					
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^g

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

Morbidität

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
Erholung zu Tag 14/15					
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn					
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 ^c)	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^g

CAP-2	153	60 (39,2)	78	28 (35,9)	1,09 [0,77; 1,56]; 0,652
Gesamt					Qualitative Zusammenfassung



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
Erholung zum Studienende					
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	232	206 (88,8 ^a)	203	156 (76,8 ^a)	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 ⁹					
CAP-2	150	106 (70,7)	77	49 (63,6)	1,11 [0,91; 1,35]; 0,322
Gesamt					Qualitative Zusammenfassung

b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nichtinvasive Beatmung erhalten

Mortalität

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
Gesamtmortalität (Studienende)					
Patientinnen und Patienten mit HFO/NIV zu Therapiebeginn					
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

Morbidität

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
Erholung zu Tag 14/15					
Patientinnen und Patienten mit HFO/NIV zu Therapiebeginn					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	95	40 (42,1 ^e)	98	33 (33,7 ^e)	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



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 (%)	
Gesamt ^d					1,20 [0,84; 1,72]; 0,319
Erholung zum Studienende					
Patientinnen und Patienten mit HFO/NIV zu Therapiebeginn					
Studien mit hoher Ergebnissicherheit					
ACTT-1	95	57 (60,0 ^e)	98	61 (62,2 ^e)	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

a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten
und

b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nichtinvasive Beatmung erhalten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	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 (%)	
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 Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

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 Berechnung des IQWiG

f hoher Anteil an erkrankungsbezogenen Ereignissen (z. B. respiratorische Insuffizienz)

g 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 % falsch eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wird die Ergebnissicherheit als mäßig bewertet.

Verwendete Abkürzungen:

HFO: High-Flow-Sauerstoff; LFO: Low-Flow-Sauerstoff; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIV: nichtinvasive Beatmung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nichtinvasive Beatmung erhalten

Es liegen keine Daten für Jugendliche vor.



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

An COVID-19 erkrankte Erwachsene und Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nichtinvasive Beatmung erhalten
ca. 45 000 bis 79 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Veklury (Wirkstoff: Remdesivir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Remdesivir darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patientinnen und Patienten engmaschig überwacht werden können.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

An COVID-19 erkrankte Erwachsene und Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nichtinvasive Beatmung erhalten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Remdesivir ^a	3 284,40 € – 6 021,40 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

a Remdesivir wird derzeit nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird der Einkaufspreis der Klinikpackung (Angaben des pharmazeutischen Unternehmers) zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. April 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Remdesivir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Remdesivir
- **Handelsname:** Veklury
- **Therapeutisches Gebiet:** Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-665)

Modul 1

(pdf 637,25 kB)

Modul 2

(pdf 707,38 kB)

Modul 3

(pdf 913,00 kB)

Modul 4

(pdf 5,41 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

01.07.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr)
Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 3,95 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Remdesivir (Veklury®)

Veklury 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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Stand der Information: August 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,04 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2021
 - Mündliche Anhörung: 09.08.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Remdesivir - 2021-04-01-D-665*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.08.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. August 2021 um 11:00Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Remdesivir**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	22.07.2021
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	21.07.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)	22.07.2021
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.07.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.07.2021
Lilly Deutschland GmbH	21.07.2021
Roche Pharma AG	21.07.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.07.2021
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2021
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.07.2021
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.07.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Kandlbinder, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Streicher, Fr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Dransfeld, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)						
Salzberger, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)						
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Wille, Hr. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Bauer, Hr. Prof.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Slevogt, Fr. Prof.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
von Lilienfeld-Toal, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Salmen, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dach, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Schierholz, Hr. PD Dr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Lehmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Csintalan, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Luig, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Schlimbach, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dietz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Weihing, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wallisch, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Jensen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Elsässer, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Remdesivir (Veklury®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remdesivir (RDV) ist die erste und nach wie vor einzige antiviral wirksame Substanz, die derzeit für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) zugelassen ist (bedingte Zulassung).</p> <p>Nach dem internationalen Einsatz im Rahmen des Compassionate Use zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 ab Januar 2020 erfolgte der Einsatz von RDV ab März 2020 auch in Deutschland. Auf Basis der zwischen Februar 2020 und Mai 2020 durchgeführten Studien hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) am 3. Juli 2020 offiziell eine bedingte Zulassung für RDV zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, erteilt. Im Zuge des weiteren Bewertungsverfahrens wurde von der Europäischen Kommission am 21. Dezember 2020 die Änderung des Anwendungsgebiets mit der Einschränkung der Art des Sauerstoffbedarfs auf Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn beschlossen; die Behandlung von invasiv beatmeten Patienten sowie Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) wurden damit aus der Zulassung ausgeschlossen [1].</p> <p>Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus, wodurch die ursächlich viral ausgelöste Akutsymptomatik verbessert und die konsekutive Entstehung einer systemischen Hyperinflammation und deren klinischer Manifestationen vermieden wird. Der patientenrelevante Nutzen einer antiviralen Therapie mit RDV zeigt sich somit nicht nur in der</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>direkten Verbesserung des Gesundheitszustandes und Genesung des Patienten, sondern auch in der Verhinderung der Progression zu schweren klinischen Verläufen mit ungünstiger Prognose und erhöhter Mortalität.</p> <p>Heute ist bekannt, dass der Zeitpunkt des Einsatzes von RDV eine relevante Rolle spielt: So steht die Reduktion der Viruslast vor allem in der frühen Phase der Erkrankung im Vordergrund, wohingegen eine alleinige antivirale Therapie in der hyperinflammatorischen Phase, in der die entzündungsbedingte Symptomatik dominiert, von geringerem klinischen Wert ist – entsprechend sollte der Einsatz von RDV so frühzeitig wie möglich erfolgen.</p> <p>Die klinischen Studien zu RDV fanden jedoch zu einem Zeitpunkt statt, zu dem das Wissen zu COVID-19 und den untersuchten Substanzen generell noch deutlich limitiert war. Zudem wurden die Studien in einer pandemischen Ausnahmesituation durchgeführt. Dies führt zu entsprechenden Limitationen hinsichtlich der im Dossier vorgelegten nutzenbewertungsrelevanten Evidenz zu RDV, die im Folgenden kurz zusammengefasst werden:</p> <p>Mit Beginn der sich rasant ausbreitenden Pandemie mussten potentielle Therapieoptionen schnellstmöglich und vor allem auf ihre Wirksamkeit hin untersucht werden; hierbei handelt(e) es sich naturgemäß um recycelte Substanzen, die nicht originär für die Behandlung von COVID-19 entwickelt worden waren. Neben der Generierung klinischer Evidenz war das Ziel der Studien dabei insbesondere auch, den vielfach schwer erkrankten Menschen möglichst rasch potentiell wirksame Therapieoptionen zukommen zu lassen – dies bei gleichzeitig noch limitiertem Wissen zu Erkrankung und Erkrankungsverlauf. Vor diesem Hintergrund wurden die (schlussendlich zulassungsrelevanten) Studien entsprechend schnell aufgesetzt – nicht nur</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vom pharmazeutischen Unternehmer (pU), sondern vor allem auch von unabhängigen Organisationen: So war lediglich eine der vier im Dossier vorgelegten Studien zu RDV eine Studie des pU (Studie GS5774, aus der zudem nur weniger als 20% der Studienpopulation der Zulassung entsprachen und für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten), drei hingegen waren Studien Dritter (Studien ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY).</p> <p>Um eine sowohl sehr rasche als auch sehr breite Implementierung der Studien zu ermöglichen, mussten Studiendesigns und Auswertungsprotokolle möglichst einfach gestaltet werden. In der Folge wurden Daten, die für die Nutzenbewertung von RDV relevant gewesen wären, vielfach nicht erfasst und/oder berichtet: So wurden in der Studie SOLIDARITY keine sekundären Endpunkte und keine Nebenwirkungen erfasst, desgleichen wurde in der Auswertung der Daten zur Wirksamkeit nicht nach Low-Flow- und High-Flow-Therapie zu Baseline differenziert. Während die Daten zur Zulassungspopulation aus der Studie des pU nachträglich extrahierbar sind, können Ergebnisse aus Studien Dritter nur entsprechend der jeweiligen Datenverfügbarkeit berichtet werden: So liegen für die Studien ACTT-1 und CAP-2 nicht alle in den Modulvorlagen geforderten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) für die Zulassungspopulation vor. Weiterhin war die Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen eingeschränkt: Für die Studie ACTT-1 sind für einzelne Endpunkte Ergebnisse getrennt nach Low-Flow- und High-Flow Sauerstofftherapie zu Baseline verfügbar, weitere Subgruppenergebnisse aus den Studien Dritter liegen jedoch nicht vor.</p> <p>Zwar sind die beschriebenen Limitationen bei der Bewertung der Evidenz und der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen, dennoch liegt für RDV</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine belastbare Datenbasis aus vier randomisierten kontrollierten Studien vor, die die Ableitung eines entsprechenden Zusatznutzens ermöglicht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 13, Z 11ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt an, dass die Studie SOLIDARITY in 405 Zentren in 29 verschiedenen Ländern durchgeführt wurde, darunter in 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 laut IQWiG nicht gewährleistet und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse somit nicht gegeben.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Grundsätzlich kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SOLIDARITY auf den deutschen Versorgungskontext als fraglich angesehen werden, ungeachtet dessen gibt es nach Auffassung des pU auch eine Reihe von Aspekten, die für die Nutzenbewertungsrelevanz der Studie sprechen:</p> <p>So wurde die Studie SOLIDARITY zusätzlich zu den vom IQWiG aufgeführten Ländern auch in zahlreichen Ländern in Europa (u. a. Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Luxemburg,</p>	<p>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. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Studie ohne eine weitere differenzierte Aufarbeitung der Daten jedoch nicht geeignet, da keine Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV) vorliegen. Solche Auswertungen sind aber für die vorliegende Bewertung erforderlich. Die Studie SOLIDARITY wurde in 405 Zentren in 30 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 regelhaft gewährleistet und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse somit zusätzlich erschwert. Zusammenfassend wird die Studie SOLIDARITY nicht zur Nutzenbewertung von Remdesivir herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Norwegen, Spanien und der Schweiz) sowie in Kanada durchgeführt; im Hinblick auf Therapie- und Vergleichsarm mit RDV wurden damit anteilig ca. 26% der Patienten in Ländern mit einem zu Deutschland vergleichbarem Versorgungskontext behandelt [2]. Hinzu kommt, dass die Lage in den Kliniken auch in vielen Ländern mit eigentlich übertragbarem Versorgungskontext in der ersten Welle der Pandemie angespannt war und die medizinische Versorgung oftmals an und über die Grenzen ihrer Belastbarkeit gelangt ist.</p> <p>Des Weiteren ist anzumerken, dass sich die vom IQWiG angesprochene medizinische Versorgung (z. B. hinsichtlich Beatmungs- und intensivmedizinischer Kapazitäten) auf beide Studienarme bezieht und die Ergebnisse entsprechend auch in beiden Armen gleichgerichtet beeinflusst hat – positiv oder negativ.</p> <p>Zusammenfassend sieht der pU die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SOLIDARITY vor diesem Hintergrund als gegeben an; dies auch bestätigt durch das Vorgehen in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien aus Ländern mit vergleichbarem Versorgungskontext – darunter die deutsche S3-Leitlinie (Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19; Stand: 17. Mai 2021) –, in denen die Studie SOLIDARITY vollumfänglich berücksichtigt wurde [3-5].</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anerkennung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SOLIDARITY und Berücksichtigung bei der Ableitung des Zusatznutzens für die gesamte Zulassungspopulation. 	
S 4, Z 1ff	<u>Anmerkung:</u> <p>Das IQWiG merkt an, dass der pU zusätzlich die Studie SOLIDARITY zur Nutzenbewertung heranzieht. Die Daten dieser Studie sind jedoch laut IQWiG für die Fragestellung der Nutzenbewertung von RDV im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet, da für die Studie keine Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus vorliegen, die das IQWiG aber für die vorliegende Bewertung als erforderlich betrachtet.</p> <u>Position Gilead Sciences:</u> <p>Die Zulassung von RDV umfasst die Population der Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 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) [1].</p>	<p>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. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Studie ohne eine weitere differenzierte Aufarbeitung der Daten jedoch nicht geeignet, da keine Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV) vorliegen. Solche Auswertungen sind aber für die vorliegende Bewertung erforderlich. Die Studie SOLIDARITY wurde in 405 Zentren in 30 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 regelhaft gewährleistet und die Übertragbarkeit der</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zwar sind für die Studie SOLIDARITY keine getrennten Ergebnisse nach Beatmungsstatus verfügbar – dies sicherlich auch aufgrund von an den Bedarf der pandemischen Situation angepassten und entsprechend vereinfachten Studienabläufen –, jedoch liegen Daten für die Zulassungspopulation der Erwachsenen vor, die eine Aussage zur Wirksamkeit von RDV im hier relevanten Anwendungsgebiet zulassen.</p> <p>Diese Daten erlauben auch die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie SOLIDARITY mit denen der Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 auf Basis der Zulassungspopulation: Zum einen wurden in allen vier Studien Patienten untersucht, die dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet von RDV entsprechen, und diese Daten können – wenn auch nicht getrennt nach Beatmungsstatus – entsprechend extrahiert werden. Zum anderen zeigen die Studien sowohl hinsichtlich der Patientenpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4A), sodass eine meta-analytische Zusammenfassung unter Berücksichtigung methodischer Aspekte möglich ist. Dies auch vor dem Hintergrund, dass unabhängig von den jeweils konkret eingesetzten</p>	<p>Studienergebnisse somit zusätzlich erschwert. Zusammenfassend wird die Studie SOLIDARITY nicht zur Nutzenbewertung von Remdesivir herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsmaßnahmen die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Therapie nach Maßgabe des Arztes in allen Studien als umgesetzt angesehen werden kann, womit auch der Vergleich von RDV mit individuell unterschiedlichen Wirkstoffen und Behandlungsmaßnahmen als klinisch homogene Fragestellung anzusehen ist.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studien, einschließlich der Studie SOLIDARITY, sind nach Auffassung des pU somit nutzenbewertungsrelevant und wurden daher im Dossier zu RDV zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Entsprechend der Datenverfügbarkeit wurden die Ergebnisse der Einzelstudien im Dossier zu RDV meta-analytisch zusammengefasst und primär die Ergebnisse der Meta-Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In Tabelle 1 sind die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Relevante Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT</p>	

Endpunkt Operationalisierung	RR [95%-KI]; p- Wert
Mortalität Anteil verstorbener Patienten	0,82 [0,70; 0,97]; 0,0181
Klinischer Status Anteil genesener Patienten zu Tag 14 bzw. 15	1,21 [1,08; 1,37]; 0,0016
Anteil genesener Patienten zu Tag 28 bzw. 29	1,13 [1,04; 1,22]; 0,0021
Anteil Patienten mit Verbesserung des klinisch Status zu Tag 14 bzw. 15	1,26 [1,12; 1,42]; 0,0002
Anteil Patienten mit Verbesserung des klinisch Status zu Tag 28	1,18 [1,00; 1,39]; 0,0562
Unerwünschte Ereignisse ^{b,c} SUE	0,69 [0,55; 0,87]; 0,0017
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,55 [0,35; 0,85]; 0,0078

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt klinischer Status beruht auf allen aufgeführten Ergebnissen. Insgesamt zeigt sich über die gesamte Erhebungszeit und die betrachteten Operationalisierungen ein konsistentes Bild eines Vorteils für die RDV-Behandlung gegenüber der zVT hinsichtlich des Endpunkts klinischer Status.</p> <p>b: Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt UE beruht auf allen aufgeführten Ergebnissen.</p> <p>c: Im Rahmen der Untersuchung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte hinsichtlich UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz in der Studie ACTT-1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV gezeigt werden (RR [95%-KI]: 0,49 [0,31; 0,77]; p=0,0018). Dieser Behandlungsunterschied zugunsten von RDV spiegelt nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV wider und wird daher hier nicht aufgeführt.</p> <p>KI=Konfidenzintervall, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mortalität</p> <p>Für den Endpunkt Mortalität, operationalisiert als Anteil verstorbenen Patienten, konnte eine Meta-Analyse aller vier nutzenbewertungsrelevanter Studien durchgeführt werden. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV.</p> <p>Klinischer Status</p> <p>Der Endpunkt klinischer Status wurde anhand der Operationalisierungen Anteil genesener Patienten und Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status untersucht; dies jeweils zu Tag 14 bzw. 15 sowie zu Studienende (Tag 28 bzw. Tag 29). Je nach Datenverfügbarkeit konnte eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, respektive eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A und CAP-2 durchgeführt werden.</p> <p>Die Meta-Analyse (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2) für den Anteil genesener Patienten zu Tag 14 bzw. 15 wie auch zu Tag 28 bzw. 29 zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV.</p> <p>Die Meta-Analyse (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2) für den Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status zu Tag 14 bzw. 15 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Behandlungen zugunsten von RDV. Die Meta-Analyse zu Tag 28 (Studien GS5774-A und CAP-2) zeigt – bei deutlich geringerer Fallzahl – zwar keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, jedoch einen deutlichen numerischen Vorteil zugunsten von RDV.</p> <p>Insgesamt zeigt sich über die gesamte Erhebungszeit und die betrachteten Operationalisierungen ein konsistentes Bild eines Vorteils für die RDV-Behandlung gegenüber der zVT.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Die Datenverfügbarkeit aus Studien Dritter ist per se limitiert, so auch die Datenverfügbarkeit zu den Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten aus den hier eingeschlossenen Studien Dritter (Studien SOLIDARITY, ACTT-1 und CAP-2). Zur Einordnung des Sicherheitsprofils von RDV wurden alle verfügbaren Ergebnisse betrachtet; auf Basis der verfügbaren Informationen sind keine, in einem relevanten Ausmaß negativen Effekte von RDV zu erwarten – dies entspricht auch der Auffassung des IQWiG [6]. Insgesamt kann von einer guten Sicherheit und Verträglichkeit von RDV ausgegangen werden; basierend auf den verfügbaren Daten ergeben sich keine Rückschlüsse auf etwaige Sicherheitsbedenken.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtfazit</p> <p>Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus, wodurch die ursächlich durch das Virus ausgelöste Akutsymptomatik verbessert und die konsekutive Entstehung einer systemischen Hyperinflammation und deren klinischer Manifestationen und Folgeschäden vermieden werden. Der patientenrelevante Nutzen einer antiviralen Therapie mit RDV zeigt sich somit nicht nur in der direkten Verbesserung des Gesundheitszustandes und Genesung des Patienten, sondern insbesondere bei frühzeitigem Einsatz auch in der Verhinderung der klinischen Progression zu schweren Verläufen mit ungünstiger Prognose und erhöhter Mortalität.</p> <p>Unter der Behandlung mit RDV konnten bei Patienten mit Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung erfordert, statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte Mortalität und klinischer Status gezeigt werden.</p> <p>Zusätzlich zu den Mortalitäts- und Wirksamkeitsvorteilen weist die Therapie mit RDV eine sehr gute Sicherheit und Verträglichkeit auf.</p> <p>Insofern stellt die Zulassung von RDV eine deutliche Verbesserung der therapeutischen Optionen für die relevante Patientenpopulation</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dar, und insgesamt kann daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) RDV für die gesamte Zulassungspopulation abgeleitet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anerkennung eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zulassungspopulation. 	
S 18, Z 27ff S 21, Z 2ff und 28ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG führt an, dass der G-BA als zVT eine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt hat, in der sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation/ Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen sind.</p> <p>Anhand der vorliegenden Informationen lässt sich laut IQWiG 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 für das IQWiG nicht grundsätzlich die Eignung der Studien für die Nutzenbewertung infrage. Insbesondere</p>	<p>In den Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A wurden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer Standardtherapie für COVID-19 behandelt. Diese war in den Studienprotokollen unterschiedlich definiert und es werden im Dossier generell nur sehr eingeschränkte Informationen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geliefert. Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass Dexamethason bzw. andere Kortikosteroide zwar in allen drei Studien verabreicht wurden, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Allerdings liegen diese Angaben nur für die jeweiligen Gesamtpopulationen und nicht für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor. Dies erschwert zusätzlich die Beurteilung, ob in diesen Teilpopulationen eine adäquate Behandlung mit Dexamethason erfolgte. Entsprechend der derzeitigen Evidenzlage sowie des Versorgungskontexts wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Dexamethason in der</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinsichtlich des nicht leitlinien-entsprechenden Einsatzes von Kortikosteroiden ist [...].</p> <p>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, für das IQWiG nur eingeschränkt auf die heutige Versorgungssituation übertragen. Diese Unsicherheit wird vom IQWiG bei der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt [...]</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Als Therapie nach Maßgabe des Arztes wird gemäß der Definition des G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von COVID-19 gewährleistet – aufgrund der Neuartigkeit der COVID-19, der sehr dynamischen Entwicklung der Kenntnisse zum Krankheitsgeschehen und der Studienlage sowie der therapeutischen Interventionen zum Zeitpunkt der zVT-Festlegung, konnte keine eindeutige Therapieempfehlung entsprechend der Kriterien evidenzbasierter Medizin abgeleitet werden. Die zVT Therapie nach Maßgabe des</p>	<p>hyperinflammatorischen Phase der Infektion bei Patientinnen und Patienten, die auf eine Sauerstofftherapie angewiesen sind, angezeigt ist.</p> <p>Anhand der vorliegenden Informationen lässt sich für weniger schwer betroffene Patientinnen und Patienten mit einer LFO-Sauerstofftherapie nicht abschließend einschätzen inwieweit der aktuell geltende Versorgungsstandard, insbesondere betreffend des Einsatzes von Dexamethason, in den Studien umgesetzt ist. Somit bestehen für die vorliegenden Studien Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studien werden trotzdem für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die auf eine HFO-Sauerstofftherapie angewiesen sind und sich somit in der Regel in einer späteren, schwerwiegenderen Phase der Erkrankung befinden, ist Dexamethason hingegen ein essentieller Therapiebestandteil. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien ist somit mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Die Ergebnisse der Studien werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arztes ist somit eine hochgradig patientenindividuelle und symptomatisch orientierte Therapie.</p> <p>Aufgrund der auch vom IQWiG erwähnten Tatsache, dass alle eingeschlossenen Studien zu Beginn der Pandemie durchgeführt wurden, ist zwar nicht davon auszugehen, dass die Empfehlungen der heutigen Leitlinien Anwendung gefunden haben, allerdings bestätigen die verfügbaren Daten, dass sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation/ Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) entsprechend des patientenindividuellen Bedarfs angewendet wurden, so dass von einer bestmöglichen Versorgung der Patienten in den Studien ausgegangen wird und die zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes als grundsätzlich umgesetzt angesehen werden kann. Dies auch vor dem Hintergrund, dass nach wie vor keine Leitlinien-empfohlene Standardtherapie existiert [3].</p> <p>Wie auch das IQWiG anmerkt, ist generell davon auszugehen, dass sich die Behandlung von hospitalisierten Patienten mit COVID-19 seit Beginn der Pandemie verbessert hat [6]. Dies betrifft insbesondere die Anwendung von Dexamethason, dessen Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit COVID-19 mit Sauerstoffbedarf im</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>September 2020 vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) befürwortet wurde [7] und das eine Zulassung für schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen erhalten hat [8]. Zum Zeitpunkt der Durchführung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien hatte Dexamethason noch keine spezielle Zulassung für COVID 19, sondern war Bestandteil des Standards of Care (SoC) und wurde nach Ermessen des Arztes eingesetzt. In den hier relevanten Studien wurden Kortikosteroide, respektive Dexamethason zwar in den verschiedenen Studien in unterschiedlichem Ausmaß, in den Studienarmen der einzelnen Studien aber vergleichbar häufig zum Einsatz gebracht. Die Balanciertheit der Therapien des SoC wird für Dexamethason daher als gegeben angesehen (desgleichen für den Einsatz von beispielsweise Antibiotika und Antikoagulanzen).</p> <p>Von besonderer Relevanz in diesem Zusammenhang ist jedoch, dass die beschriebenen Verbesserungen der Therapie primär schwer erkrankte Patienten betreffen, für die das zbAM RDV nicht zugelassen ist und die damit nicht Teil der vorliegenden Bewertung sind. So umfasst die Zulassung von Dexamethason schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen, und gemäß Evidenz-basierter Leitlinien-Empfehlung in der deutschen S3-Leitlinie soll eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit schwerer</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(SpO2 <90%, Atemfrequenz >30/min) oder kritischer (Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom [ARDS], Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19 erfolgen. Die Autoren beschreiben explizit: <i>„Es zeigt sich eine generelle Tendenz zu einer Zunahme des Effekts bei höherer Krankheitsschwere.“</i> und empfehlen entsprechend: <i>„In Anbetracht der positiven Effekte auf die Sterblichkeit bei Patienten mit Sauerstoffbedarf oder invasiver Beatmung, sowie der guten Verträglichkeit und breiten Verfügbarkeit von Dexamethason spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für die Verwendung in diesen Patientengruppen aus.“</i> [3].</p> <p>Ein Einfluss der therapeutischen Verbesserungen in der Behandlung der COVID-19 auf die hier relevante Zulassungspopulation der eher moderat erkrankten Patienten mit Low-Flow-, respektive High-Flow-Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung zu Therapiebeginn, wird vor diesem Hintergrund als eher vernachlässigbar angesehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Z. 20ff	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass für die CAP-2 keine Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus zu Baseline (Low-Flow- vs. High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung) vorliegen, zieht jedoch aufgrund der Tatsache, dass die Teilpopulation der Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie 83% der Gesamtpopulation ausmacht, die gesamte Studienpopulation für die Teilpopulation der Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie heran.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u> Da zwar der Großteil der Patienten der Studie CAP-2 zu Baseline eine Low-Flow-Sauerstofftherapie benötigte, jedoch auch ein nicht zu vernachlässigender Anteil der Patienten (17%) zu Baseline auf eine stärkere Form der Beatmung angewiesen war, ist der Einschluss aller Patienten der Studie CAP-2 in die Teilpopulation der Patienten mit Bedarf an Low-Flow-Sauerstofftherapie kritisch zu bewerten. Zwar trägt das IQWiG dem explizit Rechnung, indem es die Ergebnissicherheit der Studie CAP-2 für die entsprechenden Auswertungen zur Teilpopulation als mäßig einstuft und die Ergebnisse der Studie CAP-2 letztlich ausschließlich unter dem Gesichtspunkt der Ausmaßbestimmung berücksichtigt [6]. Allerdings</p>	Für die Studie CAP-2 liegen keine Subgruppenauswertungen getrennt nach Beatmungsstatus vor, jedoch macht die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit LFO 83 % der Gesamtpopulation aus, weshalb die Gesamtpopulation für die Teilpopulation der LFO herangezogen wird.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>führt der nicht statistisch signifikante Effekt hinsichtlich der Mortalität in der Studie CAP-2 zur Herabstufung des ansonsten auf Basis der gepoolten Ergebnisse der Studien GS5774-A und ACTT-1 erheblichen Zusatznutzens für Patienten mit Bedarf an Low-Flow-Sauerstofftherapie. Ob und inwieweit diese Herabstufung gerechtfertigt ist, kann nicht abschließend geklärt werden. Bei ausschließlich getrennter Betrachtung der Teilpopulationen nach Beatmungsstatus ist das Vorgehen des IQWiG begründet, allerdings dennoch mit den auch vom IQWiG benannten Unsicherheiten behaftet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> -</p>	
S.27, Z. 9ff (nach Tabelle 11)	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG bemerkt, dass für die Studie ACTT-1 in diesem Zusammenhang unklar ist, welchen Zugriff der pU auf die Daten zu der Studie hat. Obwohl der pU in Modul 4A angibt, den Studienbericht zur Studie ACTT-1 erstellt zu haben, zeigt er für diese Studie keine Auswertungen zu den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Bei der Studie ACTT-1 handelt es sich um eine Studie Dritter (Studiensponsor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases), deren Ergebnisse vom pU im Rahmen des Zulassungsprozesses in Form eines Studienberichts aufgearbeitet wurden. Da der pU keinen Zugriff auf die patientenindividuellen Daten der Studie hatte, war die Datenverfügbarkeit zur Erstellung des Studienberichts zur Studie ACTT-1 durch den pU somit eingeschränkt; ausschließlich im statistischen Analyseplan präspezifizierte Auswertungen konnten auf Basis der verfügbaren Daten durch den pU durchgeführt werden. Darüber hinaus konnten vom Studiensponsor keine weiteren (patientenindividuellen) Daten zur Auswertung für die Nutzenbewertung eingeholt werden.</p> <p>Eine umfassendere Aufbereitung der Studienergebnisse zu UE war daher nicht möglich. Alle Daten aus dem durch den pU erstellten Studienbericht wurden der Nutzenbewertung zugrunde gelegt. Weitere Daten konnten auch durch den pU lediglich aus öffentlich verfügbaren Quellen herangezogen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 44, Z 13ff	<p><u>Anmerkung:</u> Laut IQWiG ergäbe sich auf Basis der Studie ACTT-1, dass ca. 69% der Patientinnen und Patienten bezogen auf Schritt 3 des Vorgehens des pU zur Ermittlung der Zielpopulation eine Low-Flow-Sauerstofftherapie und ca. 31% eine High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Baseline erhielten.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u> In Modul 3A der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine Teilpopulationen im Hinblick auf die Zielpopulation ermittelt, da der Zusatznutzen auf Basis der Gesamt-, respektive Zulassungspopulation abgeleitet wurde. Gemäß der vom IQWiG angeführten Anteile aus der Studie ACTT-1 erhielten 69% der Patienten zu Baseline eine Low-Flow-Sauerstofftherapie und 31% eine High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung.</p> <p>Entsprechend der vom IQWiG angeführten Anteile ergeben sich die Angaben zur Zielpopulation der Gesetzlichen Krankenversicherung wie in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>A. Tabelle 2: GKV-Zielpopulation</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A21-38) zugrunde gelegt. Als Basis dienen die an das RKI gemeldeten Infektionszahlen auf Basis der Lageberichte zum Stand vom 23. März 2021.</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund des allgemeinen Infektionsgeschehens, zukünftig beschlossener oder zurückgenommener Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz, dem Fortschritt bei der Durchimpfung der Bevölkerung sowie der Verbreitung und des Einflusses weiterer Varianten von SARS-CoV-2 mit massiven Unsicherheiten verbunden sind.</p>

1. Bezeichnung der Therapie (zbAM)	2. Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	3. Anzahl der Patienten in der GKV ^a
RDV	Erwachsene und Jugendliche (≥12 Jahre und ≥40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	45.163-79.036 ^b
	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Jugendliche (≥12 Jahre und ≥40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low-Flow Sauerstofftherapie zu Therapiebeginn) 	31.163-54.535

	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) 	14.001-24.501	
<p>4. a: Basierend auf der Schätzung der Neuinfektionen pro Monat für den Zeitraum von 1. Januar 2021 – 31. Dezember 2021 [9].</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass die zeitnah deutlich ansteigende Verfügbarkeit von Impfstoffen und die dadurch beschleunigte Impfung der Risikogruppen zwar vorerst nur geringe Auswirkungen auf die Neuinfektionszahlen haben wird, jedoch die Hospitalisierungsraten dadurch weiter drastisch sinken werden, da die jüngere Bevölkerung tendenziell weniger schwer erkrankt. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass die vom RKI angegebenen Hospitalisierungsraten eher eine Überschätzung darstellen, da die zugrunde gelegte Basisgröße nicht die Anzahl der Infizierten, sondern lediglich die Anzahl der Patienten mit Angaben zur Hospitalisierung ist.</p> <p>5. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, RKI=Robert Koch-Institut, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel</p>			
<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	-	

Literaturverzeichnis

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Veklury® (Remdesivir). Stand der Information: Juni 2021.
- [2] WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2021 Dec 2.
- [3] Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 17. Mai 2021.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. NICE guideline. Published: 23 March 2021. Last updated: 03 June 2021.
- [5] Morris AM, Jüni P, Odutayo A, Bobos P, Andany N, Barrett K, et al. Remdesivir for Hospitalized Patients with COVID-19. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2021;2(27).
- [6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1143. 29. Juni 2021.
- [7] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Risikobewertungsverfahren. Dexamethason: Behandlung von Erwachsenen mit der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19), die eine Atemunterstützung benötigen. 2020. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S TP/a-f/dexamethason.html (aufgerufen am: 24.02.2021).
- [8] Feldt T, Guggemos W, Heim K, Lübbert C, Mikolajewska A, Niebank M, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 1. März 2021.
- [9] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation 2021.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Datum	21.07.2021
Stellungnahme zu	Remdesivir - 2021-04-01-D-665
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Salzberger (DGI), Dr. med. Jakob J. Malin, MSc. (DGI), Priv.-Doz. Dr. med. Christoph D. Spinner (DGI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung von pathophysiologischen Aspekten der SARS-CoV-2 Infektion bei der Interpretation von Studienergebnissen</p> <p>Bei der Bewertung der vorliegenden Evidenz zur Wirksamkeit von Remdesivir ist es erforderlich zu berücksichtigen, dass randomisiert kontrollierte Studien zu Remdesivir hohe Anteile von kritisch erkrankten Patienten inkludierten, welche bereits invasiv beatmet wurden (z.B. 43% in SOLIDARITY, 26,8% in ACTT-1) und sich entsprechend in einem relativ späten Erkrankungsstadium befinden (1, 2). Vergleichbar mit anderen viralen Atemwegsinfektionen, wie Influenza, ist heute bekannt, dass Krankheitsprozesse bei Patienten in dieser Phase der Erkrankung nicht (mehr) durch den Faktor der viralen Replikation, sondern vielmehr durch immunologische Prozesse getrieben werden (3-6). Die Erwartungen an antivirale Wirkstoffe, welche die virale Replikation hemmen, als COVID-19 Therapie für diese Patientengruppe sind aus diesem Grund generell sehr zurückhaltend (7). Es wäre initial jedoch unethisch gewesen, diese Patienten von der Teilnahme an Therapiestudien auszuschließen, da ein günstiger Effekt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Für die Bewertung eines klinischen Nutzens von Remdesivir sollten daher Subgruppenanalysen der Einzelstudien, mit besonderer Aufmerksamkeit für Patientengruppen in der Frühphase der Erkrankung mit Hinweisen für einen progredienten Verlauf herangezogen werden, auch wenn Subgruppenanalysen naturgemäß ein niedrigeres Evidenzniveau besitzen.</p>	<p>Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt getrennt nach Beatmungsstatus (Low-Flow-Sauerstoff [LFO] vs. High-Flow-Sauerstoff / nicht-invasive Beatmung [HFO/NIV]), weil die Patientengruppen sich hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung und deshalb auch bezüglich des Stellenwerts der Behandlungsoption Dexamethason deutlich unterscheiden.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung von methodischen Limitationen der durchgeführten Studien und Evidenzsystemen</p> <p>Durch die Verwendung von unterschiedlichen Endpunkten und Definitionen für z.B. Genesung, sowie die Verwendung von unterschiedlichen Skalen, welche den klinischen Zustand der Probanden beschreiben, wird eine Evidenzsynthese zur Wirksamkeit von Remdesivir grundsätzlich behindert. Gleichzeitig weisen einzelne Studien nicht in ausreichendem Maße Subgruppen-spezifische Studienergebnisse aus, welche eine spezifische Analyse von Patienten mit (Low-Flow) Sauerstoffbedarf ermöglichen würden. So weist die größte RCT zu Remdesivir, SOLIDARITY, lediglich Ergebnisse für Patienten mit Low-Flow oder High-Flow Sauerstofftherapie aus (1). Die High-Flow Therapie entspricht aus klinischer Sicht jedoch im weitesten Sinne einer intensivmedizinischen Maßnahme, welche nicht an allen Zentren angeboten wird und Patienten an anderen Zentren anstelle einer High-Flow Therapie mindestens mit einer nicht-invasiven Beatmungsform behandelt würden. Die aggregierte Darstellung von Effekten in diesen Subpopulationen ist aus klinischer Sicht daher problematisch, da es sich letztlich um zum Teil weit entfernte Entitäten handeln dürfte. Bisherige Versuche Rohdaten dieser Studie für subgruppenspezifische Evidenzsynthesen zu erhalten waren bisweilen leider erfolglos.</p> <p>Subgruppen-spezifische Effekte von Remdesivir auf Mortalität</p> <p>Die zwei größten RCT zeigen in der Subgruppenanalyse Trends hinsichtlich eines Mortalitätsvorteils durch eine Behandlung mit Remdesivir bei</p>	<p>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. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Studie ohne eine weitere differenzierte Aufarbeitung der Daten jedoch nicht geeignet, da keine Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV) vorliegen. Solche Auswertungen sind aber für die vorliegende Bewertung erforderlich.</p> <p>Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Meta-Analyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit (ACTT-1 und GS5774-A) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir +</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Salzberger (DGI), Dr. med. Jakob J. Malin, MSc. (DGI), Priv.-Doz. Dr. med. Christoph D. Spinner (DGI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit Sauerstoffbedarf, die nicht invasiv beatmet werden (WHO Skala 5). In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos in ACTT-1 (Hazard Ratio 0,30 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,14 - 0,64)) (2) und eine numerisch niedrigere Mortalität unter Einbeziehung von Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie in SOLIDARITY (HR 0,85 (95%KI 0,66 - 1,09)) (1). In der Evidenzsynthese aller Probanden in diesen Studien und einer kleineren RCT aus Wuhan (8) ergibt sich letztlich eine Rate Ratio für Mortalität von 0,91 (95%KI 0,79 – 1,05) (1). Eine andere Meta-Analyse errechnet für Patienten unter Sauerstofftherapie ohne mechanische Beatmung hingegen einen statistisch signifikanten Effekt (pooled RR 0,82; 95%KI 0,69 – 0,96), welcher einer absoluten Risikoreduktion von 2,3% und einer <i>number needed to treat</i> von 44 entspricht (9).</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte und Limitationen aus den Subgruppenanalysen ein deutlicher Hinweis auf einen klinischen Nutzen für Patienten mit Sauerstoffbedarf, auch wenn das Ausmaß dieses Nutzens für die Subgruppe mit Low-Flow-Sauerstofftherapie nicht genauer quantifiziert werden kann.</p>	<p>Standardtherapie. In der Studie CAP-2 zeigen sich hingegen keine Vorteile für Remdesivir auf das Gesamtüberleben, die einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergeben würden. Die Hinzunahme der Studie CAP-2 führt daher zu einer heterogenen Datenlage, die unter Berücksichtigung der Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Studienpopulationen nicht bewertbar ist. Die Mortalitätsdaten können für die Nutzenbewertung somit nicht herangezogen werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Salzberger (DGI), Dr. med. Jakob J. Malin, MSc. (DGI), Priv.-Doz. Dr. med. Christoph D. Spinner (DGI)

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>WHO clinical progression score (10)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient State</th> <th>Descriptor</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Uninfected</td> <td>Uninfected; no viral RNA detected</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Ambulatory mild disease</td> <td>Asymptomatic; viral RNA detected</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Symptomatic; independent</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Symptomatic; assistance needed</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Hospitalised: moderate disease</td> <td>Hospitalised; no oxygen therapy*</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Hospitalised: severe diseases</td> <td>Hospitalised; oxygen by NIV or high flow</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Dead</td> <td>Dead</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p>Berücksichtigung von Real-Life Daten</p> <p>Hinweise auf einen klinischen Nutzen von Remdesivir, insbesondere Mortalitätsvorteile ergeben sich auch aus mehreren Veröffentlichungen von Real-Life-Daten z.B. aus Dänemark (11), Polen (12) und Indien (13).</p> <p>Eine kürzlich vorgestellte Auswertung aus den USA von fast 25.000 Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bis Tag 28 (HR 0,83; 95%KI 0,79 – 0,87; <i>intention to treat population</i>) und einen signifikant höhere</p>		Patient State	Descriptor	Score	Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0	Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1	Symptomatic; independent	2	Symptomatic; assistance needed	3	Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5	Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors	8	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9	Dead	Dead	10	<p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A zugrunde.</p>
Patient State	Descriptor	Score																														
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0																														
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1																														
	Symptomatic; independent	2																														
	Symptomatic; assistance needed	3																														
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4																														
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5																														
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6																														
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7																														
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors	8																														
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9																														
Dead	Dead	10																														

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Salzberger (DGI), Dr. med. Jakob J. Malin, MSc. (DGI), Priv.-Doz. Dr. med. Christoph D. Spinner (DGI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wahrscheinlichkeit bis Tag 28 aus dem Krankenhaus entlassen zu werden (14). In einer weiteren retrospektiven Auswertung von fast 29.000 Patienten, die in den USA mit Remdesivir behandelt wurden, zeigte sich gegenüber der Vergleichsgruppe ebenfalls ein signifikanter Mortalitätsvorteil an Tag 14 und Tag 28 (15). Retrospektive Kohortenstudien weisen naturgemäß ein deutlich niedrigeres Evidenzniveau als prospektiv randomisierte klinische Studien auf. Aufgrund des einheitlichen Effekts in den verschiedenen Auswertungen aus unterschiedlichen Ländern, der Größe der untersuchten Populationen und der grundsätzlich mit randomisierten Studien vereinbaren Ergebnissen, können vorgenannte Studien, insbesondere vor dem Hintergrund der genannten methodischen Problematik, ergänzend zur Bewertung eines klinischen Nutzens von Remdesivir hinzugezogen werden.</p>	
<p>Vergleichsmedikation</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Als medikamentöse Optionen stehen neben allgemeinen supportiven Maßnahmen Kortikosteroide für sauerstoffpflichtige, hospitalisierte Patienten zur Verfügung, welche nachweislich zu einer Reduktion der Sterblichkeit bei moderaten und schweren Verläufen von COVID-19 (WHO Skala ≥ 5) führen (16). Der größte Effekt von Kortikosteroiden wurde in der Recovery-Studie für Dexamethason nachgewiesen, wobei auf Grundlage der Subgruppenanalyse der größte Effekt in der Gruppe von invasiv beatmeten Patienten verzeichnet werden konnte (WHO Skala ≥ 6) (17). In einer Meta-Analyse aus 6 randomisiert kontrollierten Studien, welche der aktuellen AWMF S3-Leitlinie zugrunde liegt, verzeichnen Kortikosteroide im Allgemeinen einen vergleichsweisen</p>	<p>In den Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A wurden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer Standardtherapie für COVID-19 behandelt. Diese war in den Studienprotokollen unterschiedlich definiert und es werden im Dossier generell nur sehr eingeschränkte Informationen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geliefert. Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass Dexamethason bzw. andere Kortikosteroide zwar in allen drei Studien verabreicht wurden, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Allerdings liegen diese Angaben nur für die jeweiligen Gesamtpopulationen und nicht für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor. Dies erschwert zusätzlich die Beurteilung, ob in diesen Teilpopulationen eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>eher geringen Effekt (absolute Risikoreduktion für Mortalität bis Tag 28 von 2,8%). Sowohl in der Recovery-Studie, als in der Meta-Studie ergeben sich zudem Hinweise auf eine erhöhte Mortalität unter Patienten ohne Sauerstoffbedarf (Recovery: RR 1,19 (95%KI 0,92 - 1,55); Evidenzsynthese: RR 1,27 (95%KI 1,00 – 1,61)). Generell ist weder in den entsprechenden Studien noch in der klinischen Praxis einheitlich definiert, welche Kriterien für eine Sauerstoffpflichtigkeit erfüllt sein müssen, sodass die Trennlinie zwischen Sauerstofftherapie und keiner Sauerstofftherapie zum Teil unscharf verläuft. In der Recovery-Studie wird lediglich eine bestehende Sauerstofftherapie (initiiert nach Maßgabe des Arztes) erfasst ohne Hinweis auf die periphere Sauerstoffsättigung bei Raumluft. Hieraus ergibt sich eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlich vorliegende Oxygenierungsstörung in dieser Patientengruppe. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt Dexamethason daher explizit nur bei Patienten mit schwerer COVID-19 Erkrankung, welche mit einer peripheren Sauerstoffsättigung von < 90% einhergeht (16).</p> <table border="1" data-bbox="168 970 1099 1182"> <tr> <td data-bbox="168 970 472 1013">Empfehlung 20</td> <td data-bbox="472 970 1099 1013">Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 05/2021</td> </tr> <tr> <td data-bbox="168 1013 472 1182">Empfehlungsgrad: A ↑↑</td> <td data-bbox="472 1013 1099 1182">Bei Patienten mit schwerer (SpO2 < 90 %, Atemfrequenz > 30/min) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung soll eine Therapie mit Dexamethason erfolgen.</td> </tr> </table> <p>In der klinischen Praxis wird hingegen auch häufig bei Patienten mit einer weniger ausgeprägten Oxygenierungsstörung bereits eine Low-Flow Sauerstofftherapie initiiert. Dieses Patientenkollektiv sollte sehr wahrscheinlich nicht mit Kortikosteroiden behandelt werden, sodass aktuell für dieses Kollektiv keine entsprechende Vergleichstherapie aus Sicht der DGI</p>	Empfehlung 20	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 05/2021	Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patienten mit schwerer (SpO2 < 90 %, Atemfrequenz > 30/min) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung soll eine Therapie mit Dexamethason erfolgen.	<p>adäquate Behandlung mit Dexamethason erfolgte. Entsprechend der derzeitigen Evidenzlage sowie des Versorgungskontexts wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Dexamethason in der hyperinflammatorischen Phase der Infektion bei Patientinnen und Patienten, die auf eine Sauerstofftherapie angewiesen sind, angezeigt ist.</p> <p>Anhand der vorliegenden Informationen lässt sich für weniger schwer betroffene Patientinnen und Patienten mit einer LFO-Sauerstofftherapie nicht abschließend einschätzen inwieweit der aktuell geltende Versorgungsstandard, insbesondere betreffend des Einsatzes von Dexamethason, in den Studien umgesetzt ist. Somit bestehen für die vorliegenden Studien Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studien werden trotzdem für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die auf eine HFO-Sauerstofftherapie angewiesen sind und sich somit in der Regel in einer späteren, schwerwiegenderen Phase der Erkrankung befinden, ist Dexamethason hingegen ein essentieller Therapiebestandteil. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien ist somit mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Die Ergebnisse der Studien werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
Empfehlung 20	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 05/2021				
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patienten mit schwerer (SpO2 < 90 %, Atemfrequenz > 30/min) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung soll eine Therapie mit Dexamethason erfolgen.				

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Salzberger (DGI), Dr. med. Jakob J. Malin, MSc. (DGI), Priv.-Doz. Dr. med. Christoph D. Spinner (DGI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>etabliert ist. Für Remdesivir liegen nach unserer Kenntnis keine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vor, die eine entsprechende Einschränkung auf Personen mit Sauerstoffsättigung < 90% erforderlich machen würde.</p>	
<p>Zusammenfassende Bewertung</p> <p>Zusammenfassend ist ein relevanter Zusatznutzen von Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit Sauerstoffbedarf, welche keine Form der invasiven Beatmung benötigen sehr wahrscheinlich. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens kann jedoch auf Grundlage der veröffentlichten Studienergebnisse und methodischen Limitationen nicht genauer quantifiziert werden, da subgruppenspezifische Evidenzsynthesen von prospektiv randomisierten Studien fehlen. Deutliche Hinweise für einen Mortalitätsvorteil ergeben sich aus der Subgruppenanalyse der ACTT-1 Studie (2), wobei ein signifikanter Effekt nachgewiesen wurde, einer numerisch niedrigeren Mortalität unter Einbeziehung von Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie in SOLIDARITY (1) sowie aus zum Teil sehr umfangreichen retrospektiven Auswertungen (12-15) (keine Vollständige Auflistung). Eine isolierte Betrachtung von Gesamtstudienpopulationen zur Bewertung eines potenziellen klinischen Nutzens lässt relevante pathophysiologische Aspekte und methodische Limitationen für die Gesamtbewertung eines klinischen Nutzens von Remdesivir außer Acht. Für Patienten mit High-Flow Therapie ist der klinische Nutzen nicht belegt. Für Patienten mit erforderlicher invasiven Beatmung ist auf Grundlage der aktuellen Studienergebnisse kein Zusatznutzen zu erwarten.</p>	<p>Die zusammenfassende Bewertung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26.
3. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):9.
4. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology.* 2021;19(3):141-54.
5. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology.* 2021;19(3):155-70.
6. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020;371:m3862.
7. Dölken L, Stich A, Spinner CD. Remdesivir for Early COVID-19 Treatment of High-Risk Individuals Prior to or at Early Disease Onset-Lessons Learned. *Viruses.* 2021;13(6).
8. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78.
9. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al. Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):663-72.
10. W.H.O. Working Group on the Clinical Characterisation and Management of Covi-infection (Marshall et al.). A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious diseases.* 2020;20(8):e192-e7.
11. Benfield T, Bodilsen J, Brieghel C, Harboe ZB, Helleberg M, Holm C, et al. Improved survival among hospitalized patients with COVID-19 treated with remdesivir and dexamethasone. A nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021.
12. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Berkan-Kawińska A, Tudrujek-Zdunek M, Rogalska M, Piekarska A, et al. Remdesivir-based therapy improved the recovery of patients with COVID-19 in the multicenter, real-world SARSTer study. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(1):103-10.
13. Mehta RM, Bansal S, Bysani S, Kalpakam H. A shorter symptom onset to remdesivir treatment (SORT) interval is associated with a lower mortality in moderate-to-severe COVID-19: A real-world analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;106:71-7.
14. Chokkalingam AL, Hu; Asubonteng, J; Mozaffari, E; Wang, JR; Bush, C; Hayden, J; Osinusi, AO;. Comparative Effectiveness of Remdesivir Treatment in Patients Hospitalized with COVID-19. *Wold Microbe Forum* 2021; 20-24 Juni 20212021.
15. Mozaffari EC, A; Zhang, Z; Liang, L; Thrun, M; Gottlieb, RL; Kuritzkes, DR; Sax, PE; Wohl, D; Casciano, R; Hodgkins, P; Haubrich, R. Remdesivirtreatment is associated with improved survival in hospitalized patients with COVID-19. *Wold Microbe Forum* 2021; 20-24 Juni 20212021.

16. AWMF. S3 Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (Registernummer 113 - 001): Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF); [20.07.2021]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19__2021-05.pdf
17. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.

5.3 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)

Datum	22. Juli 2021
Stellungnahme zu	Remdesivir (COVID-19), Nr. 1143, A21-38, Version 1.0, Stand: 29.06.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Prodrug, das in Wirtszellen zum wirksamen Nucleosidtriphosphat-Metaboliten umgewandelt wird. Remdesivirtriphosphat wirkt als ein Analogon von Adenosintriphosphat (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in entstehende RNA-Ketten durch die SARS-CoV-2-RNA-abhängige RNA-Polymerase. Dies führt zu einer verzögerten Kettenterminierung während der Replikation der viralen RNA und damit zur Hemmung der Virusreplikation.</p> <p>Remdesivir ist bedingt zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder nichtinvasive Beatmung zu Beginn der Behandlung).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S.3, 11, 18	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Remdesivir wird bewertet bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer COVID-19-Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low-Flow-Sauerstofftherapie [LFO] oder High-Flow-Sauerstofftherapie [HFO] oder eine andere nichtinvasive Beatmung [NIV] zu Therapiebeginn).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Remdesivir</p> <table border="1" data-bbox="331 879 1205 1297"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 879 922 970">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="922 879 1205 970">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 970 922 1297">COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nichtinvasive Beatmung zu Therapiebeginn)</td> <td data-bbox="922 970 1205 1297">Therapie nach Maßgabe des Arztes^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	Patientenpopulation	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 nichtinvasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b	<p>In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Remdesivir. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der COVID-19 Erkrankung gewährleistet.</p> <p>In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z.B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p>
Patientenpopulation	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 nichtinvasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b: In der Therapie nach Maßgabe des Arztes sind sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nichtmedikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019</p> <p>Die „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ orientiert sich im deutschen Versorgungskontext an der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Nach derzeitigem Stand (17.05.2021) beinhaltet die ZVT entsprechend dieser Leitlinie unter anderem folgende Maßnahmen (4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umsetzung spezifischer Beatmungstherapiekonzepte • die konsequente Durchführung einer Thromboembolieprophylaxe, in Einzelfällen bis hin zur therapeutischen Antikoagulation • bei schwerer oder kritischer COVID-19-Erkrankung eine Therapie mit Dexamethason • Tocilizumab bei progredient schwerer COVID-19-Erkrankung, nicht jedoch bei fehlendem oder niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung 	
IQWiG Dossier- bewertung	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden vier multizentrische, randomisierte Studien vorgelegt:</p>	<p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A zugrunde. Der pharmazeutische</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 12–18, 22-25, 55– 56</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S.55–85</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACTT-1 • SOLIDARITY • CAP-2 • GS5774-A <p>Durch die AkdÄ wurde darüber hinaus eine weitere randomisierte, monozentrische Studie aus Indien identifiziert (zum Studiendesign siehe unten) (5).</p> <p>Die Studie CAP-2 wurde ausschließlich in China durchgeführt und aufgrund eines Rückgangs der Neuerkrankungen vor Erreichen der ursprünglich angestrebten Fallzahl abgebrochen.</p> <p>In den vorgelegten Studien erhielten alle Patienten im Interventionsarm Remdesivir in zulassungskonformer Dosierung (200 mg an Tag 1, gefolgt von täglich 100 mg) zusätzlich zur zentrumsüblichen Therapie. In den Studien ACTT-1 und CAP-2 erfolgte eine doppelte Verblindung mit Placebovergleich, in den Studien SOLIDARITY und GS5774-A eine offene Behandlung. Die vorgesehene Behandlungsdauer mit Remdesivir betrug – mit Ausnahme eines Arms der Studie GS5774-A – zehn Tage. Eine Nachbeobachtung erfolgte über 28 bzw. 29 Tage.</p> <p>Die Studie SOLIDARITY untersuchte als primären Endpunkt die krankenhauserne Mortalität (Tag 28), die Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A die Gesamtmortalität zum Studienende (Tag 28 bzw. 29) als sekundären Endpunkt. Diese Beobachtungszeiten sind aus</p>	<p>Unternehmer zieht zusätzlich die Studie SOLIDARITY heran, deren Daten jedoch für die Fragestellung der Nutzenbewertung ohne weitere differenzierte Aufarbeitung und Auswertung getrennt nach Beatmungsstatus nicht geeignet sind.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sicht der AkdÄ akzeptabel, wünschenswert wäre jedoch eine Erfassung der Mortalität bis Tag 90 gewesen.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ACTT-1 war die Zeit bis zur „Erholung“, operationalisiert als Zeit bis zur Entlassung aus stationärer Behandlung oder – bei fortgesetzter Hospitalisierung – fehlendem Bedarf einer medizinischen Versorgung. Als „erholt“ galten entsprechend auch Patienten, die nach ihrer Entlassung weiterhin in ihrer Aktivität eingeschränkt waren oder eine Sauerstofftherapie zu Hause benötigten. Trotz unterschiedlicher Ordinalskalen ist die Operationalisierung des Endpunktes „Erholung“ in den Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A weitestgehend deckungsgleich.</p> <p>Alle vorgelegten Studien schlossen stationär behandelte Patienten mit gesicherter COVID-19-Erkrankung ein. In die Studien wurden auch – entgegen der aktuellen Zulassung für Remdesivir – Patienten ohne Sauerstoffbedarf und Patienten mit einer invasiven Beatmung zu Studienbeginn eingeschlossen. In der Studie CAP-2 betraf diese nicht zulassungskonforme Behandlung nur 2 % der Patienten. Bei der Studie CAP-2 können deshalb die Daten der Gesamtpopulation herangezogen werden. In den übrigen Studien können für die Nutzenbewertung nur Teilpopulationen berücksichtigt werden (ACTT-1: 59 %, GS5774-A: 16 %) (siehe Tabelle 2). In der Studie SOLIDARITY liegen hierfür nur Daten für die Subgruppe der Patienten mit LFO/HFO (Remdesivir: 1828 Patienten, Placebo: 1811</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																					
	<p>Patienten) vor, da invasiv und nichtinvasiv beatmete Patienten gemeinsam erfasst wurden (siehe unten).</p> <p>Tabelle 2: Beatmungsstatus (Baseline) in den Studien zu Remdesivir</p> <table border="1" data-bbox="331 533 1189 975"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">ACTT-1</th> <th colspan="2">CAP-2</th> <th colspan="2">GS5774-A</th> <th colspan="2">SOLIDARITY</th> </tr> <tr> <th>RD V</th> <th>Plac</th> <th>RDV</th> <th>Plac</th> <th>RDV</th> <th>SoC</th> <th>RDV</th> <th>SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt, n</td> <td>541</td> <td>521</td> <td>158</td> <td>79</td> <td>396*</td> <td>200</td> <td>2743</td> <td>2708</td> </tr> <tr> <td>LFO, n (%)</td> <td>232 (43)</td> <td>203 (39)</td> <td>129 (82)</td> <td>65 (83)</td> <td>52* (13)</td> <td>36 (18)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HFO/NIV , n (%)</td> <td>95 (18)</td> <td>98 (19)</td> <td>28 (18)</td> <td>9 (12)</td> <td>3* (1)</td> <td>2 (1)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LFO/HFO , n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1828 (67)</td> <td>1811 (67)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Plac: Placebo, RDV: Remdesivir, SoC: Standard of Care *Remdesivir über 5 Tage oder 10 Tage</p> <p>In den Studien ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY sind Angaben zu den Patientencharakteristika lediglich für die Gesamtpopulation verfügbar. Für die Studie GS5774-A legte der pU Daten zu der relevanten Teilpopulation vor.</p> <p>Es wurden überwiegend männliche Patienten eingeschlossen mit einem mittleren Alter zwischen 52 Jahren (GS5774-A) und 66 Jahren (CAP-2). Kinder im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden in den vorliegenden Studien nicht untersucht. Die mittlere Symptomdauer</p>		ACTT-1		CAP-2		GS5774-A		SOLIDARITY		RD V	Plac	RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	SoC	Gesamt, n	541	521	158	79	396*	200	2743	2708	LFO, n (%)	232 (43)	203 (39)	129 (82)	65 (83)	52* (13)	36 (18)			HFO/NIV , n (%)	95 (18)	98 (19)	28 (18)	9 (12)	3* (1)	2 (1)			LFO/HFO , n (%)							1828 (67)	1811 (67)	
	ACTT-1		CAP-2		GS5774-A		SOLIDARITY																																																
	RD V	Plac	RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	SoC																																															
Gesamt, n	541	521	158	79	396*	200	2743	2708																																															
LFO, n (%)	232 (43)	203 (39)	129 (82)	65 (83)	52* (13)	36 (18)																																																	
HFO/NIV , n (%)	95 (18)	98 (19)	28 (18)	9 (12)	3* (1)	2 (1)																																																	
LFO/HFO , n (%)							1828 (67)	1811 (67)																																															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor Studieneinschluss lag zwischen 10 und 12 Tagen. Nur in der kleinen Teilpopulation der Studie GS5774-A wurden überwiegend Patienten aus Europa rekrutiert (60/95 Patienten). In der deutlich größeren Studie ACTT-1 war der Anteil europäischer Patienten gering (15 % in der Gesamtpopulation). In der Studie SOLIDARITY kamen insgesamt 26 % der Patienten aus Europa und Kanada (keine separaten Daten verfügbar).</p> <p>In den Studien wurde nicht dokumentiert, ob die Behandlung auf einer Station mit Strukturmerkmalen einer Normalstation, einer Intermediate Care Unit (IMC) oder auf einer Intensivstation umgesetzt wurde. In den open-label durchgeführten Studien SOLIDARITY und GS5774-A wurde das Behandlungssetting möglicherweise durch die Gabe von Remdesivir mitbeeinflusst; so ist es denkbar, dass Patienten mit LFO plus Remdesivir eher auf einer IMC behandelt wurden, wohingegen Patienten mit LFO und Standard of Care (SoC) häufiger auf der Normalstation verblieben.</p> <p>Durch die AkdÄ wurde neben den durch den pU vorgelegten Studien eine weitere, monozentrisch durchgeführte randomisierte Studie aus Indien identifiziert, die stationär behandelte Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19-Pneumonie ohne mechanische Beatmung einschloss (n = 82). Die Randomisierung erfolgte unverblindet 1:1 zu SoC oder SoC plus Remdesivir über fünf Tage. In die Analyse wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, welche die geplante fünftägige Behandlung mit Remdesivir</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abschlossen (SoC: n = 36, SoC plus Remdesivir: n = 34). Eine Nachbeobachtung erfolgte bis Tag 24. Primärer Endpunkt war die Verbesserung des klinischen Status (5). Angaben zur Begleittherapie liegen nicht vor. Die Ergebnissicherheit ist aufgrund vieler fehlender und zum Teil widersprüchlicher Angaben und der nicht durchgeführten Intention-to-Treat (ITT)-Analyse als gering einzuschätzen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S.13, 19– 22, 25–26 Dossier pU, Modul 4A S.75–76, 85–86</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Insgesamt ist die Beurteilung der Begleittherapie aufgrund unzureichender Angaben deutlich erschwert. Für die zulassungsrelevante Teilpopulation fehlen jegliche Informationen und auch für die Gesamtpopulation sind die oben genannten, in der S3-Leitlinie beschriebenen Kernelemente der stationären Behandlung unzureichend dokumentiert. So fehlen Daten zur prophylaktischen oder therapeutischen Antikoagulation und zur Umsetzung von Beatmungskonzepten, wie beispielsweise der O₂-Flussraten der LFO und HFO oder der Indikationsstellung zur HFO/NIV.</p> <p>Soweit beurteilbar erscheint in der Gesamtpopulation die Begleittherapie zwischen den Studienarmen überwiegend ausgewogen. Eine Ausnahme bildet die Studie GS5774-A, in welcher Hydroxychloroquin und Lopinavir/Ritonavir deutlich häufiger in der Vergleichsgruppe eingesetzt wurden als unter Remdesivir (Hydroxychloroquin 45 % vs. 10 %, Lopinavir/Ritonavir 22 % vs. 5 %).</p>	<p>In den Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A wurden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer Standardtherapie für COVID-19 behandelt. Diese war in den Studienprotokollen unterschiedlich definiert und es werden im Dossier generell nur sehr eingeschränkte Informationen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geliefert. Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass Dexamethason bzw. andere Kortikosteroide zwar in allen drei Studien verabreicht wurden, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Allerdings liegen diese Angaben nur für die jeweiligen Gesamtpopulationen und nicht für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor. Dies erschwert zusätzlich die Beurteilung, ob in diesen Teilpopulationen eine adäquate Behandlung mit Dexamethason erfolgte. Entsprechend der derzeitigen Evidenzlage sowie des Versorgungskontexts wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Dexamethason in der hyperinflammatorischen Phase der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zwischen den einzelnen Studien bestehen große Unterschiede in der Begleitmedikation, welche die Vergleichbarkeit und gemeinsame Auswertung der Studien einschränken. So erfolgte beispielsweise die Gabe von Interferon bei zwischen 1 % (SOLIDARITY) und 32 % (CAP-2) der Patienten. Auch bezüglich der Gabe von Dexamethason differieren die Studien deutlich (ACTT-1: 23 %, CAP-2: 64 %, GS5774-A: 17 %, SOLIDARITY: 48 %) (6).</p> <p>Laut IQWiG ist insgesamt nicht anzunehmen, dass die aktuell geltenden Leitlinienempfehlungen in den Studien adäquat umgesetzt wurden. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu. Nach heutigem Stand hätte Dexamethason insbesondere in der Studie ACTT-1 häufiger eingesetzt werden müssen. Umgekehrt wird die Gabe von Chloroquin, Lopinavir/Ritonavir und Interferon nicht mehr empfohlen, da aktuell ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis als negativ eingeschätzt wird (4).</p> <p>Trotz dieser Einschränkungen stellt das IQWiG die Eignung der Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A zur Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage. Dagegen kann aus Sicht des IQWiG die Studie SOLIDARITY nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Zum einen habe in mehreren Studienzentren keine medizinische Versorgung gewährleistet werden können, die deutschen Versorgungsstandards entspricht (beispielsweise in Ägypten, Honduras, Indien, Indonesien); zum anderen sei aufgrund fehlender</p>	<p>Infektion bei Patientinnen und Patienten, die auf eine Sauerstofftherapie angewiesen sind, angezeigt ist.</p> <p>Anhand der vorliegenden Informationen lässt sich für weniger schwer betroffene Patientinnen und Patienten mit einer LFO-Sauerstofftherapie nicht abschließend einschätzen inwieweit der aktuell geltende Versorgungsstandard, insbesondere betreffend des Einsatzes von Dexamethason, in den Studien umgesetzt ist. Somit bestehen für die vorliegenden Studien Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studien werden trotzdem für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die auf eine HFO-Sauerstofftherapie angewiesen sind und sich somit in der Regel in einer späteren, schwerwiegenderen Phase der Erkrankung befinden, ist Dexamethason hingegen ein essentieller Therapiebestandteil. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien ist somit mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Die Ergebnisse der Studien werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten keine Subgruppenanalyse in Abhängigkeit von dem Beatmungsstatus möglich (LFO vs. HFO/NIV).</p> <p>Die AkdÄ teilt diese Einschätzung der Studie SOLIDARITY nicht. Auch aus Sicht der AkdÄ ist anzunehmen, dass sich die Versorgungsstandards und Kapazitäten zwischen den genannten Ländern und Deutschland unterscheiden. Allerdings zeigte sich in der Studie SOLIDARITY bezüglich der Mortalität keine Effektmodifikation durch die Region (Europa/Kanada vs. Lateinamerika vs. Asien und Afrika) (6). Zudem differiert auch die in den Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A dokumentierte Begleittherapie deutlich von der aktuell empfohlenen Therapie in Deutschland und auch diese Studien wurden in Ländern durchgeführt, deren Versorgungsstandard wahrscheinlich von der medizinischen Versorgung in Deutschland abweicht. Diese Einschränkungen für ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A erfordern jedoch aus Sicht des IQWiG keinen Ausschluss der Studien aus der Nutzenbewertung.</p> <p>Es ist richtig, dass die vorliegenden Studiendaten von SOLIDARITY keine Subgruppenanalyse entsprechend dem Beatmungsstatus (LFO vs. HFO/NIV) der Patienten ermöglichen. Die vorliegende Bewertung soll laut G-BA allerdings den Zusatznutzen von Remdesivir bei der Gesamtpopulation untersuchen, für die Remdesivir zugelassen ist (LFO oder HFO/NIV). Subgruppenanalysen aufgrund einer in der Gesamtpopulation beobachteten Effektmodifikation sind aus Sicht</p>	<p>mit einer COVID-19-Erkrankung. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Studie ohne eine weitere differenzierte Aufarbeitung der Daten jedoch nicht geeignet, da keine</p> <p>9</p> <p>Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV) vorliegen. Solche Auswertungen sind aber für die vorliegende Bewertung erforderlich. Die Studie SOLIDARITY wurde in 405 Zentren in 30 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 regelhaft gewährleistet und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse somit zusätzlich erschwert. Zusammenfassend wird die Studie SOLIDARITY nicht zur Nutzenbewertung von Remdesivir herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der AkdÄ im methodischen Vorgehen der sich anschließende Schritt, nicht der Ausgangspunkt der Bewertung.</p> <p>Die Einbeziehung der Studie SOLIDARITY wird aus Sicht der AkdÄ vor allem dadurch erschwert, dass hier Patienten mit NIV der Gruppe der beatmeten Patienten zugeteilt wurden. Die verfügbaren Daten aus der Studie SOLIDARITY zu Patienten mit LFO/HFO bilden somit nur teilweise die relevante Gesamtpopulation ab. Es ist jedoch davon auszugehen, dass nur sehr wenige Patienten mit NIV in die Studie SOLIDARITY eingeschlossen wurden, da der Anteil aller beatmeten Patienten (invasiv und nichtinvasiv) an der Gesamtpopulation lediglich 8,9 % beträgt. Eine wesentliche Änderung der Effektstärken wäre durch die zahlenmäßig kleine Gruppe der Patienten mit NIV nicht zu erwarten. Analog zur Studie CAP-2 sollte deshalb aus Sicht der AkdÄ die Studie SOLIDARITY bei der Nutzenbewertung mitberücksichtigt werden. Dies erscheint insbesondere relevant, da die Teilpopulation LFO/HFO der Studie SOLIDARITY 1828 zulassungskonform mit Remdesivir behandelte Patienten einschließt und damit mehr als dreimal so viele Patienten wie die Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A (insgesamt 539 Patienten mit LFO/HFO/NIV im Remdesivir-Arm).</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S.26–35	<p><u>Studienendpunkte</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Effektivität von Remdesivir zunächst in der durch den G-BA definierten Gesamtpopulation zu bewerten, d. h. bei Patienten mit LFO oder HFO/NIV zu Studienbeginn. Die</p>	Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Meta-Analyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit (ACTT-1 und GS5774-A) ein statistisch

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A S.89–166	<p>vorgelegten Studien zeigen bezüglich der Mortalität divergierende Effekte: Während in den Studien ACTT-1 und GS5774-A in der <u>Gesamtgruppe</u> ein numerischer Vorteil von Remdesivir besteht, beeinflusst Remdesivir in der Studie CAP-2 numerisch negativ die Gesamtmortalität (siehe Tabelle 3). Die weitaus größte Studie SOLIDARITY findet in der Patientengruppe mit LFO/HFO keinen signifikanten Effekt (Remdesivir 11 % vs. Placebo 12 %; Relatives Risiko [RR] 0,87; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,72–1,04, p = 0,133).</p> <p>Bei einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1 und GS5774-A zeigt sich eine deutliche Heterogenität zwischen den Teilpopulationen LFO vs. HFO/NIV bezüglich der Gesamtmortalität ($I^2 = 86,8 \%$). Bezüglich der Erholung zu Tag 14/15 ($I^2 = 18,7 \%$) und der Erholung zum Studienende ($I^2 = 14,5 \%$) findet sich kein Anhalt für Heterogenität.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG besteht aufgrund der gezeigten Heterogenität die Notwendigkeit einer separaten Analyse der Teilpopulationen. Der pU legt Subgruppenanalysen für die Studien ACTT-1 und GS5774-A entsprechend des Beatmungsstatus vor (LFO vs. HFO/NIV). In den Studienprotokollen ist diese Subgruppenanalyse nicht präspezifiziert. Für die Studie CAP-2 liegt keine Subgruppenauswertung vor. Das IQWiG bezieht deshalb die Gesamtpopulation der Studie CAP-2 in die Analyse zu LFO ein. Aufgrund der zu 18 % falsch eingeschlossenen Patienten</p>	<p>signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. In der Studie CAP-2 zeigen sich hingegen keine Vorteile für Remdesivir auf das Gesamtüberleben, die einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergeben würden. Die Hinzunahme der Studie CAP-2 führt daher zu einer heterogenen Datenlage, die unter Berücksichtigung der Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Studienpopulationen nicht bewertbar ist. Die Mortalitätsdaten können für die Nutzenbewertung somit nicht herangezogen werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																	
	<p>(überwiegend Patienten mit HFO/NIV) bewertet das IQWiG die Ergebnissicherheit der Studie CAP-2 als mäßig.</p> <p>In der Subgruppe der <u>Patienten mit LFO</u> zeigt sich in den Studien ACTT-1 und GS5774-A eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität unter Remdesivir, in der Gesamtpopulation der Studie CAP-2 (82 % Patienten mit LFO) hingegen eine numerische Erhöhung. Bei <u>Patienten mit HFO/NIV</u> besteht auch numerisch kein Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Gesamtmortalität in relevanten Teilpopulationen der Studien zu Remdesivir</p> <table border="1" data-bbox="327 823 1211 1374"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">ACTT-1</th> <th colspan="2">GS5774-A</th> <th colspan="2">CAP-2*</th> <th colspan="2">SOLIDARITY</th> </tr> <tr> <th>RDV</th> <th>Plac</th> <th>RDV</th> <th>SoC</th> <th>RDV</th> <th>Plac</th> <th>RDV</th> <th>SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LFO</td> <td colspan="8" rowspan="4">Vergleiche LFO/HFO/NIV**</td> </tr> <tr> <td>Ereignis, n</td> <td>9 (4)</td> <td>25</td> <td>0 (0)</td> <td>4 (11)</td> <td colspan="2">k. A.</td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>232</td> <td>(12)</td> <td>52</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, n</td> <td colspan="2">203</td> </tr> <tr> <td>RR</td> <td colspan="2">0,32</td> <td colspan="2">0,08</td> <td colspan="2" rowspan="3">k. A.</td> </tr> <tr> <td>95 % CI</td> <td colspan="2">(0,15–0,66)</td> <td colspan="2">(< 0,01–1,40)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td colspan="2">0,001</td> <td colspan="2">0,016</td> </tr> <tr> <td>LFO/HFO</td> <td colspan="2" rowspan="3">k. A.</td> <td colspan="2" rowspan="3">k. A.</td> <td colspan="2" rowspan="3">k. A.</td> <td>192</td> <td>219</td> </tr> <tr> <td>Ereignis, n</td> <td>(11)</td> <td>(12)</td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>1828</td> <td>1811</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, n</td> <td colspan="2" rowspan="2">k. A.</td> <td colspan="2" rowspan="2">k. A.</td> <td colspan="2" rowspan="2">k. A.</td> <td colspan="2">0,87</td> </tr> <tr> <td>RR</td> <td colspan="2">(0,72–1,04)</td> </tr> <tr> <td>95 % CI</td> <td colspan="2" rowspan="2">k. A.</td> <td colspan="2" rowspan="2">k. A.</td> <td colspan="2" rowspan="2">k. A.</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Gesamt, n</td> <td colspan="2"></td> </tr> </tbody> </table>		ACTT-1		GS5774-A		CAP-2*		SOLIDARITY		RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	Plac	RDV	SoC	LFO	Vergleiche LFO/HFO/NIV**								Ereignis, n	9 (4)	25	0 (0)	4 (11)	k. A.		(%)	232	(12)	52	36	Gesamt, n	203		RR	0,32		0,08		k. A.		95 % CI	(0,15–0,66)		(< 0,01–1,40)		p-Wert	0,001		0,016		LFO/HFO	k. A.		k. A.		k. A.		192	219	Ereignis, n	(11)	(12)	(%)	1828	1811	Gesamt, n	k. A.		k. A.		k. A.		0,87		RR	(0,72–1,04)		95 % CI	k. A.		k. A.		k. A.				Gesamt, n			
	ACTT-1		GS5774-A		CAP-2*		SOLIDARITY																																																																																												
	RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	Plac	RDV	SoC																																																																																											
LFO	Vergleiche LFO/HFO/NIV**																																																																																																		
Ereignis, n									9 (4)	25	0 (0)	4 (11)	k. A.																																																																																						
(%)									232	(12)	52	36																																																																																							
Gesamt, n									203																																																																																										
RR	0,32		0,08		k. A.																																																																																														
95 % CI	(0,15–0,66)		(< 0,01–1,40)																																																																																																
p-Wert	0,001		0,016																																																																																																
LFO/HFO	k. A.		k. A.		k. A.		192	219																																																																																											
Ereignis, n							(11)	(12)																																																																																											
(%)							1828	1811																																																																																											
Gesamt, n	k. A.		k. A.		k. A.		0,87																																																																																												
RR							(0,72–1,04)																																																																																												
95 % CI	k. A.		k. A.		k. A.																																																																																														
Gesamt, n																																																																																																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	p-Wert							0,133
	HFO/NIV							k. A.
	Ereignis, n (%)	19 (20)	20 (20)	0 (0) 3	0 (0) 2			k. A.
	Gesamt, n	95	98					k. A.
	RR	0,98		k. A.				k. A.
	95 % CI	(0,56–1,72)						k. A.
	p-Wert	0,997						k. A.
	LFO/ HFO/NIV							k. A.
	Ereignis, n (%)	28 (9) 321	45 (15) 301	0 (0) 55	4 (11) 38	22 (14) 158	10 (13) 78	k. A.
	Gesamt, n							k. A.
	RR	k. A.		k. A.		1,09		k. A.
	95 % CI					(0,54–2,18)		k. A.
	p-Wert					0,870		k. A.
	<p>CI: Konfidenzintervall; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angaben; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nichtinvasive Beatmung; Plac: Placebo; RDV: Remdesivir; RR: relatives Risiko; SoC: Standard of Care *Remdesivir über 5 Tage oder 10 Tage; **82 % der Patienten erhalten zu Studienbeginn eine Therapie mit LFO</p>							
	<p>In der Studie aus Indien sind die Daten zur Gesamtmortalität widersprüchlich, die Zahl der Todesfälle ist in der Remdesivir-Gruppe aber höher als unter SoC (per Protokoll 5 vs. 3; ITT 6 vs. 5). Bezüglich des Endpunktes Erholung zeigt sich in der Studie aus Indien kein signifikanter Unterschied bis Tag 24 in der</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
	<p><u>Gesamtgruppe</u> der Patienten mit LFO oder HFO/NIV. Subgruppenanalysen (LFO vs. HFO/NIV) liegen nicht vor.</p> <p>In den Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 finden sich sowohl an Tag 14/15 als auch zum Studienende bei <u>Patienten mit LFO</u> gleichgerichtete Effekte, allerdings mit einer unterschiedlichen Effektstärke: Unter Remdesivir erholten sich an Tag 14/15 zwischen 3 % (CAP-2, nicht signifikant) und 28 % (GS5774-A, signifikant) mehr Patienten als in der Kontrollgruppe, zum Studienende betrug die Differenz zugunsten von Remdesivir zwischen 7 % (CAP-2, nicht signifikant) und 23 % (GS5774-A, signifikant) (siehe Tabelle 4).</p> <p>In der Subgruppe der <u>Patienten mit HFO/NIV</u> sind die Effekte inkonsistent: Während zu Tag 14/15 zunächst numerisch mehr Patienten unter Remdesivir den Endpunkt „Erholung“ erreichen, kehrt sich dieser Effekt zum Studienende hin um. Die Effekte in der Studie GS5774-A sind bei der sehr kleinen Stichprobe der Patienten mit HFO/NIV (n = 5) als zufallsbedingt zu bewerten (siehe Tabelle 5).</p> <p>Tabelle 4: Erholung zu Tag 14/15 in relevanten Teilpopulationen der Studien zu Remdesivir</p> <table border="1" data-bbox="327 1153 1207 1374"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">ACTT-1</th> <th colspan="2">GS5774-A</th> <th colspan="2">CAP-2*</th> </tr> <tr> <th>RDV</th> <th>Plac</th> <th>RDV</th> <th>SoC</th> <th>RDV</th> <th>Plac</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LFO</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ereignis, n</td> <td>166</td> <td>124</td> <td>46 (89)</td> <td>22 (61)</td> <td>60 (39)</td> <td>28 (36)</td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(72)</td> <td>(61)</td> <td>52</td> <td>36</td> <td>153</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, n</td> <td>232</td> <td>203</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		ACTT-1		GS5774-A		CAP-2*		RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	Plac	LFO							Ereignis, n	166	124	46 (89)	22 (61)	60 (39)	28 (36)	(%)	(72)	(61)	52	36	153	78	Gesamt, n	232	203					<p>Der Endpunkt Erholung wurde in allen drei relevanten Studien über unterschiedliche, aber in großen Teilen kongruente Ordinalskalen zum klinischen Status der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation LFO erfasst.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 in der Metaanalyse aller drei Studien ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie bei homogener Datenlage, allerdings mit</p>
	ACTT-1		GS5774-A		CAP-2*																																						
	RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	Plac																																					
LFO																																											
Ereignis, n	166	124	46 (89)	22 (61)	60 (39)	28 (36)																																					
(%)	(72)	(61)	52	36	153	78																																					
Gesamt, n	232	203																																									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	RR	1,17		1,45		1,09	
	95 % CI	(1,02–1,34)		(1,10–1,91)		(0,77–1,56)	
	p-Wert	0,021		0,003		0,652	
	HFO/NIV					k. A.	
	Ereignis, n (%)	40 (42) 95	33 (34) 98	0 (0) 3	1 (50) 2		
	Gesamt, n						
	RR	1,25		0,25			
	95 % CI	(0,87–1,80)		(0,01–4,23)			
	p-Wert	0,246		0,375			
	CI: Konfidenzintervall; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angaben; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nichtinvasive Beatmung; Plac: Placebo; RDV: Remdesivir; RR: relatives Risiko; SoC: Standard of Care; *Remdesivir über 5 Tage oder 10 Tage						
	Tabelle 5: Erholung zum Studienende in relevanten Teilpopulationen der Studien zu Remdesivir						
		ACTT-1		GS5774-A		CAP-2*	
		RDV	Plac	RDV	SoC	RDV	Plac
	LFO						
	Ereignis, n (%)	206 (89)	156 (77)	51 (98) 52	27 (75) 36	106 (71) 150	49 (64) 77
	Gesamt, n	232	203				
	RR	1,16		1,31		1,11	
	95 % CI	(1,06–1,26)		(1,08–1,59)		(0,91–1,35)	
	p-Wert	< 0,001		< 0,001		0,322	
	HFO/NIV					k. A.	

breiterem Konfidenzintervall (RR 1,17; 95%-KI 1,01 – 1,36). Zusammenfassend wird unter Berücksichtigung der Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Studienpopulationen ein Vorteil für Remdesivir abgeleitet.

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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ereignis, n (%)	57 (60) 95	61 (62) 98	1 (33) 3	2 (100) 2	<p>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.</p>
RR 95 % CI p-Wert	0,96 (0,77–1,21) 0,808		0,45 (0,12–1,76) 0,250			
<p>CI: Konfidenzintervall; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angaben; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung; Plac: Placebo; RDV: Remdesivir; RR: relatives Risiko; SoC: Standard of Care; *Remdesivir über 5 Tage oder 10 Tage</p>						
<p>Das IQWiG bemängelt bezüglich der Dokumentation der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE), dass unzureichend zwischen therapiebezogenen UE und Symptomen der Erkrankung unterschieden wurde (z. B. respiratorische Insuffizienz). Aus Sicht der AkdÄ sind keine Signale für schwerwiegende spezifische UE erkennbar wie insbesondere Hinweise auf Nephrotoxizität oder Hepatotoxizität. Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um seltene SUE zu beurteilen.</p> <p><u>Bewertung von Effektivität und Sicherheit</u></p> <p>Der Effekt von Remdesivir auf die Mortalität ist in der durch den G-BA definierten Gesamtpopulation (LFO und HFO/NIV) inkonsistent, auch wenn lediglich die Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 einbezogen werden. Im Unterschied zu der Subgruppenanalyse zu LFO ist hierbei eine Abstufung der Ergebnissicherheit der Studie</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CAP-2 nicht gerechtfertigt, da lediglich 2 % der Patienten nicht zulassungskonform eingeschlossen wurden. Bei der Beurteilung des Effektes müssen zudem die Unsicherheiten berücksichtigt werden, die sich durch die fragliche Übertragbarkeit der Studienergebnisse und fehlenden Daten ergeben (siehe oben).</p> <p>In der Analyse des IQWiG zeigt sich eine relevante Effektmodifikation der Gesamtmortalität durch die Art des O₂-Supports (LFO vs. HFO/NIV), wenn die Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 betrachtet werden. Dieses Ergebnis ließe sich durch pathophysiologische Erwägungen stützen: Es erscheint plausibel, dass der weitere Krankheitsverlauf durch Remdesivir umso weniger positiv beeinflusst werden kann, je mehr bei Behandlungsbeginn bereits die systemische Entzündungsreaktion im Vordergrund steht. Bei fortgeschrittener COVID-19-Erkrankung – und entsprechender Notwendigkeit einer intensivierten Beatmungstherapie – wäre demnach ein geringerer Effekt von Remdesivir zu erwarten.</p> <p>Bezogen auf die durch den G-BA definierte Gesamtpopulation (LFO oder HFO/NIV) ist anzunehmen, dass die Effektivität von Remdesivir bezüglich der Gesamtmortalität durch die Teilpopulation (LFO/HFO) der Studie SOLIDARITY tendenziell überschätzt wird, da sie keine Patienten mit NIV einschließt und für beatmete Patienten insgesamt ein numerisch gegenläufiger Effekt zu finden war (RR 1,20; 95 % CI 0,80–1,80). Die Studie SOLIDARITY zeigt somit allenfalls eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>numerisch minimale, statistisch nicht signifikante Reduktion der Mortalität in der vom G-BA definierten Gesamtpopulation.</p> <p>Dieses Ergebnis wird gestützt durch eine Begleitstudie zu SOLIDARITY, welche die Beeinflussung der viralen Clearance durch Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 untersuchte (SoC: n = 57, SoC plus Remdesivir: n = 42). Die eingeschlossenen Patienten wurden ganz überwiegend nicht beatmet und befanden sich bei Studieneinschluss in einer frühen Erkrankungsphase (mittlere Symptombdauer: 8 Tage). Bis Tag 10 zeigte sich in der Kontrollgruppe eine ähnlich starke Abnahme der oropharyngealen Viruslast wie unter Remdesivir, ohne Effektmodifikation durch die Symptombdauer vor Hospitalisierung, dem Vorhandensein von SARS-CoV-2-Antikörpern oder der Stärke der Viruslast bei Studienbeginn (7).</p> <p>Das IQWiG führt aufgrund der gezeigten Effektmodifikation durch den O₂-Support (LFO vs. HFO/NIV) eine separate Analyse der Teilpopulationen durch. Werden nur die gepoolten Ergebnisse der Studien ACTT-1 und GS5774-A betrachtet, erscheint die Mortalitätsreduktion bei Patienten mit LFO signifikant. Bei nicht belegtem Effekt in der Gesamtgruppe ist eine nicht präspezifizierte Subgruppenanalyse jedoch lediglich als hypothesengenerierend zu betrachten. Die Mortalitätsreduktion ist deshalb bei Patienten mit LFO aus Sicht der AkdÄ nicht ausreichend gesichert, obgleich</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pathophysiologische Erwägungen, wie oben dargelegt, diese Hypothese stützen würden.</p> <p>Die Studie aus Indien findet keine schnellere Erholung unter Remdesivir in der Gesamtgruppe (LFO oder HFO/NIV) bei insgesamt niedriger Ergebnissicherheit. Bezüglich der Erholung zu Tag 14/15 wie auch zum Studienende bestehen auf Basis der Ergebnisse aus den Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 konsistente Effekte bei Patienten mit LFO, deren Effektstärke und klinische Relevanz auf Grundlage der vorliegenden Daten allerdings schwer abzuschätzen ist – auch deshalb, weil die deutlich größere Studie SOLIDARITY hierzu keine Daten liefert.</p> <p>Aktuell bestehen auf Basis der Ergebnisse der Studien ACTT-1, GS5774-A, CAP-2 und SOLIDARITY keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial, das die Nutzenbewertung maßgeblich verändern würde. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass aus methodischer Sicht die Dokumentation und Einordnung schwerwiegender Schadensereignisse relevante Schwächen aufweist.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>In der durch den G-BA definierten, zulassungskonformen Teilpopulation (LFO oder HFO/NIV) finden sich in den Studien ACTT-1/ GS5774-A bzw. CAP-2 gegenläufige Effektschätzer. Die weitaus größte Studie SOLIDARITY zeigt allenfalls eine numerisch minimale,</p>	<p>Für die Patientengruppe LFO liegen aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Erholung) vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistisch nicht signifikante Reduktion der Mortalität bei Patienten mit LFO/HFO. Insgesamt erscheint es fraglich, inwieweit sich die Studienergebnisse auf die aktuelle Versorgungssituation übertragen lassen, da sich die „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ zwischenzeitlich deutlich verändert hat. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus fehlenden Daten, beispielsweise bezüglich der Patientencharakteristika der Teilpopulation LFO/HFO/NIV in der Studie ACTT-1. Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Remdesivir bei Erwachsenen mit einer COVID-19-Pneumonie für die vom G-BA definierte Population (LFO/HFO/NIV) nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung der Leitliniengruppe der WHO an, dass zuverlässige Subgruppenanalysen zur Mortalität in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung derzeit nicht möglich sind (3). Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Remdesivir deshalb auch für die Teilpopulation der Patienten mit LFO nicht belegt. Die aktuelle S3-Leitlinie zur stationären Behandlung von COVID-19-Patienten verzichtet ebenfalls auf eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Remdesivir (4).</p> <p>Jugendliche wurden in die vorliegenden Studien nicht eingeschlossen. Zur Abschätzung der Risiken wären Subgruppenanalysen zu Patientengruppen hilfreich gewesen, die beispielsweise bezüglich des Gewichts (40–60 kg) jugendlichen Patienten ähneln. Derartige Subgruppenanalysen liegen nicht vor. Da das Lebensalter der stärkste Prädiktor für die Fallsterblichkeit ist,</p>	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben eine heterogene Datenlage für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse im Endpunkt Mortalität sind daher insgesamt nicht bewertbar. Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Erholung Vorteile für Remdesivir. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind nicht verwertbar.</p> <p>Unsicherheiten betreffen die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studien. Die in den Studien eingesetzte Standardtherapie gegen COVID-19 enthielt zwar auch Kortikosteroide, jedoch wurden diese in den Studien in sehr unterschiedlichem Ausmaß eingesetzt. Eine Behandlung mit Dexamethason soll bei Patienten mit schwerer oder kritischer COVID-19-Erkrankung erfolgen. Ob der Einsatz von Dexamethason in den Studien im ausreichenden Maße erfolgte, ist unklar.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte von Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie bezüglich des Endpunkts Erholung. Unsicherheiten ergeben sich bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht bewertbarer Daten zu</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>muss der Nutzen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bewertet werden. Die Daten aus den vorliegenden Studien sind deshalb auf Jugendliche nicht übertragbar. Aufgrund fehlender Daten ist aus Sicht der AkdÄ ein Zusatznutzen für Jugendliche nicht belegt.</p>	<p>den Nebenwirkungen und aufgrund der heterogenen Studienlage in der Endpunktkategorie Mortalität.</p> <p>Generell kann die Behandlung von COVID-19 in den eingeschlossenen Studien, welche zu Beginn der Pandemie durchgeführt wurden, nur eingeschränkt auf die heutige Versorgungssituation übertragen werden.</p> <p>Für die Patientengruppe HFO/NIV liegen aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1 und GS5774-A Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Erholung) vor.</p> <p>Es bestehen große Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des adäquaten Einsatzes von Dexamethason. Die Studienergebnisse werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Auch für den Morbiditätsendpunkt Erholung zeigt sich sowohl zu Tag 14 / 15 wie auch zum Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.</p> <p>Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind aufgrund der umfangreichen Miterfassung erkrankungsbezogener Ereignisse nicht verwertbar.</p> <p>Ungeachtet der Unsicherheiten inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie als vollumfänglich umgesetzt angesehen werden kann, ergäben sich selbst bei inhaltlicher Bewertung in der Gesamtschau der Ergebnisse auch bei inhaltlicher Bewertung der Studien weder positive noch negative Effekte für Remdesivir.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Remdesivir bei Patienten mit einer COVID-19-Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (LFO oder HFO/NIV), nicht belegt.</p>	<p>Zusammengenommen wird für COVID-19-erkrankte Erwachsene, die zu Therapiebeginn LFO erhalten, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p>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, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Es liegen keine verwertbaren Daten für Jugendliche vor und ein Zusatznutzen ist für diese Patientenpopulation nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html (letzter Zugriff: 9. Juli 2021). Berlin, Stand: 17. Juni 2021.
2. Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, et.al.: Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/JoHM_S11_2020_Krankheitsschwere_COVID_19.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 9. Juli 2021). Journal of Health Monitoring 2020; S11: 1-20.
3. World Health Organization (WHO): Therapeutics and COVID-19 - Living guideline: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2> (letzter Zugriff: 12.07.2021). WHO reference number: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021. Genf, Stand: 6. Juli 2021.
4. Kluge S, Janssens U, Welte T, et.al.: S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19__2021-05.pdf (letzter Zugriff: 8. Juli 2021). AWMF-Registernummer: 113/001; Stand: 17. Mai 2021.
5. Mahajan L, Singh AP, Gifty: Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. Indian J Anaesth 2021; 65: S41-S46.
6. Consortium WHOST, Pan H, Peto R et al.: Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity trial results (supplementary appendix). N Engl J Med 2021; 384: 497-511.
7. Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K et al.: Evaluation of the effects of remdesivir and hydroxychloroquine on viral clearance in COVID-19 : a randomized trial. Ann Intern Med 2021.

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	22.Juli2021
Stellungnahme zu	Remdesivir
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Remdesivir (Veklury®) bei Patient*innen zur Therapie der sauerstoffpflichtigen COVID-19 Pneumonie ist das erste Verfahren für ein neues Arzneimittel bei dieser Infektionskrankheit. Remdesivir ist 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 (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn, NIV). 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.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1" data-bbox="165 1155 1099 1310"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1155 327 1310"></th> <th data-bbox="327 1155 472 1310">G-BA</th> <th data-bbox="472 1155 707 1310">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th data-bbox="707 1155 1099 1310">IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1310 327 1390"></td> <td data-bbox="327 1310 472 1390"></td> <td data-bbox="472 1310 707 1390"></td> <td data-bbox="707 1310 1099 1390"></td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG					<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG						

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	
-	nach Maßgabe des Arztes	beträchtlich	Beleg	LFO: Erwachsene	beträchtlich	Hinweis	
				LFO: Jugendliche	nicht belegt		
				HFO, NIV	nicht belegt		
<p>HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung der COVID-19 Pneumonie insbesondere bei hospitalisierten Patient*innen ist eine Herausforderung. Remdesivir ist das einzige zugelassene antivirale Medikament für diese Infektion. 							

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die Festlegung der ZVT entspricht nicht mehr dem Stand des Wissens und der Versorgung. Bei Patient*innen mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, gehört die Gabe von Dexamethason zum Therapiestandard.• Remdesivir wurde in 4 randomisierten, publizierten Studien getestet: Solidarity, ACTT-1, GS5774 und CAP-2. Nur ACTT-1 war Placebo-kontrolliert.• In die Studien wurden Patient*innen in unterschiedlichen Krankheitsstadien aufgenommen. Auch die primären und sekundären Studienendpunkte waren unterschiedlich.• Remdesivir führte in einer Studie (ACTT-1) bei Patient*innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zur Verkürzung der Zeit bis zur Erholung, nicht bei Patient*innen mit schwerem Verlauf von COVID-19. Subgruppenanalysen deuten auf eine Senkung der Mortalität bei Patient*innen mit Sauerstoffbedarf hin, allerdings auch auf eine Verschlechterung der Prognose bei beatmeten Patient*innen.• Die Mortalität wurde in keiner der Gesamtstudienpopulationen reduziert. <p>In Anbetracht des Erkenntniszuwachses beim Therapiestandard und der methodischen Problematik der selektiven Auswertung von Subgruppen erscheinen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und der</p>	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bericht des IQWiG wenig geeignet, ein zeitgerechtes Bild der Wirksamkeit von Remdesivir bei Patienten mit einer moderaten SARS-CoV-2 Pneumonie zu zeichnen.</p> <p>Insbesondere bei Patient*innen mit schwerwiegenden Komorbiditäten und einem hohen Risiko für eine COVID-19 assoziierte Mortalität wird Remdesivir zur Verkürzung der Krankheitsdauer eingesetzt. Auf dem Hintergrund der nicht eindeutigen Datenlage und vor allem angesichts der Änderung des Therapiestandards durch die Einführung von Dexamethason ist ein Zusatznutzen für Remdesivir bei Patient*innen mit zusätzlichen Sauerstoffbedarf nicht quantifizierbar.</p> <p>2. Einleitung</p> <p>Die Zahl der an dem Coronavirus SARS-CoV-2 erkrankten Menschen steigt weiterhin an. Mitte Juli 2021 waren weltweit fast 200.000.000 Erkrankungsfälle registriert, die Zahl der Todesfälle ist auf über 4.000.000 gestiegen. In Deutschland gab es bisher drei Erkrankungswellen. Varianten mit höherem Infektionsrisiko breiten sich vor allem in Hot Spots rasch aus. Nach Abklingen der dritten Erkrankungswelle im Juni 2021 konzentrieren sich die gesundheitspolitischen Aktivitäten auf die Schutzimpfung und nicht-pharmakologische Maßnahmen.</p>	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Betacoronavirus SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community Acquired Respiratory Viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Die durch SARS-CoV-2 hervorgerufene Erkrankung COVID-19 geht typischerweise mit Symptomen einer Atemwegsinfektion einher und kann im Verlauf zu einer Pneumonie mit relativ hoher assoziierter Mortalität führen. Der Pathomechanismus der schweren COVID-19 Erkrankung beruht im Wesentlichen auf einer Hyperinflammationsreaktion mit Koagulopathie. Kausale Therapien gegen das Virus selber gibt es bisher kaum, am erfolgreichsten sind die Maßnahmen zur Vermeidung von SARS-CoV-2 Infektionen wie Hygieneregeln oder Impfungen. Antivirale Substanzen sollten möglichst früh eingesetzt werden, bei intensivpflichtigen Patient*innen sind sie weitestgehend wirkungslos. Ein vielversprechendes antivirales Medikament ist Remdesivir, das aufgrund von randomisierten Studien in den USA und China auch in Deutschland bedingt zugelassen wurde zur Therapie einer COVID-19 Pneumonie.</p> <p>Der aktuelle Rückgang der hospitalisierten, z. T. intensivmedizinisch betreuten Patient*innen darf nicht dazu führen, die Verbesserung der Behandlung Infizierter zu vernachlässigen. Die aktuellen Empfehlungen sind in mehreren Leitlinien auf dem Stand des Wissens publiziert, sowohl als S3 Leitlinie zur stationären Therapie (1) als auch für definierte Risikogruppen (2).</p>	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Zur medikamentösen Therapie von COVID-19 werden Arzneimittel mit sehr unterschiedlichen Angriffspunkten entwickelt und eingesetzt. Dazu gehört Remdesivir. Remdesivir ist ein Nukleosidanalogen. Es war primär für die Behandlung von Ebolavirus-Infektionen entwickelt worden, erreichte dort aber keine Marktreife. 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 (3). Während der Replikation der viralen RNA in infizierten Wirtszellen führt der Einbau von RDV-Triphosphat konsekutiv zu einer verzögerten Störung des Kopiervorgangs. Zu Beginn der COVID-19 Pandemie wurden mehrere randomisierte Studien zur Wirksamkeit von Remdesivir initiiert. Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Remdesivir bei Patient*innen mit COVID-19 sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Therapie mit Remdesivir bei Patient*innen mit COVID-19 – Daten randomisierter Studien</i></p>	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Erholungszeit ²	Klinischer Status ³	Mortalität ⁵ (HR ⁴)	
Solidarity [5]	hospitalisiert	Kontrolle	Remdesivir	5451	19 vs 22 ^{6,7} n. s.		11,2 vs 11,0 0,95 ⁸ n. s. ⁹	
ACTT-1 [6]	hospitalisiert, kein O ₂ Bedarf WHO Grad 3	Placebo	Remdesivir	1062	15 vs 10 ¹² 1,29 ⁸ p < 0,001		11,9 vs 6,7 0,73 (0,52-1,03) ¹⁰	
GS-US-540-	hospitalisiert, WHO	Kontrolle	Remdesivir 5 Tage	391		n. s.	2 vs 0 ¹¹ n. s.	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
5774 [7]	Grad 3	Kontr olle	Remd esivir 10 Tage	3 9 3		n. s.	2 vs 1¹¹ n. s.		
CAP-1 [8]	hospitali siert, WHO Grad 3	Placeb o	Remd esivir	2 3 7		n. s.	13 vs 14¹¹ n. s.		

¹ N - Anzahl Patienten; ² Erholungszeit – Median in Tagen; ³ klinischer Status – definiert durch eine 7-Punkte-Skala an Tag 11; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ Mortalität – Sterblichkeit, als Rate in %; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ Tag 15; Mortalität – Sterblichkeit ⁸ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁹ n. s. – nicht signifikant; ¹⁰ Konfidenzintervall, ¹¹ Rate hospitalisierter Patient*innen an Tag 14;

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daten zu Remdesivir führten im Oktober 2020 zur Zulassung durch die FDA, im Juli 2020 zur Conditional Marketing Authorisation durch die EU. Die Therapiedauer von Remdesivir sollte in der Regel 5 Tage, im Einzelfall bis zu 10 Tage betragen. Eine längere Therapiedauer verbessert das Ergebnis nicht. Wenn ein Einsatz von Remdesivir trotz der Anwendungsbeschränkungen vorgesehen ist, soll eine Beratung mit entsprechender Dokumentation durch das Infektiologie-Beratungsnetzwerk der DGI oder den Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) stattfinden.</p> <p>4. Dossier und Bewertung von Remdesivir</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das berücksichtigt die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen der Patient*innen. Allerdings hat sich der Therapiestandard durch den Einsatz von Dexamethason 6 mg/Tag über 10 Tage seit dem Juli 2020 grundlegend geändert. Basis waren die Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen RECOVERY-Studie mit 6.425 hospitalisierten Patient*innen aus Großbritannien (4):</p>	<p>In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Remdesivir. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der COVID-19 Erkrankung gewährleistet.</p> <p>In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z.B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/ Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - In der Gesamtstudie wurde die 28-Tage-Mortalität gesenkt (Hazard Ratio 0,83; p<0,001). - Der Effekt war am stärksten bei beatmeten Patient*innen (Hazard Ratio 0,65; KI 0,51 – 0,82). - Der Effekt war ebenfalls signifikant bei Patient*innen mit Sauerstoffbedarf, aber ohne mechanische Beatmung (Hazard Ratio 0,80; KI 0,70 – 0,92). - Bei SARS-CoV-2 positiven Patient*innen ohne Sauerstoffbedarf war die Mortalität unter Dexamethason höher (Hazard Ratio 1,22; KI 0,93 – 1,61), der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. <p>4. 2. Endpunkte</p> <p>4. 2. 1. Mortalität</p> <p>Für die gesamte Gruppe aller Patient*innen zeigt sich in der aktualisierten Meta-Analyse kein Benefit hinsichtlich des Überlebens (RR 0,93 95% CI 0,82-1,06) (5, 6). Allerdings zeigt eine Subgruppenanalyse je nach Sauerstoffbedarf folgende Werte hinsichtlich der Risikoreduktion: für Patient*innen ohne Sauerstoffbedarf RR 0,78 (95% CI 0,41-1,50), für</p>	<p>Die Empfehlungen für den Einsatz von Dexamethason, dem einzigen zugelassenem Arzneimittel, welches derzeit zur Behandlung von COVID-19 in den Leitlinien empfohlen wird, beruht auf den Ergebnissen der RECOVERY-Studie, in der sich ein Effekt von Dexamethason auf die Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad der COVID-Erkrankung zeigte. Abgeleitet aus den Ergebnissen der RECOVERY-Studie würden alle von der Zulassung von Remdesivir umfassten Patientinnen und Patienten von einer Behandlung mit Dexamethason profitieren. Invasiv beatmete Patientinnen und Patienten profitierten mehr als nicht invasiv beatmete Patientinnen und Patienten mit Sauerstoffbedarf. Für COVID-19-Erkrankte ohne Sauerstoffbedarf zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Vorteil von Dexamethason auf die Mortalität. Innerhalb der Patientenpopulation mit Sauerstoffbedarf liegen 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.</p> <p>Patientenpopulation LFO:</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben eine heterogene Datenlage für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse im Endpunkt Mortalität sind daher insgesamt nicht bewertbar.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient*innen mit Sauerstoffbedarf ohne invasive Beatmung RR 0,81 (95% CI 0,68-0,96) und für Patient*innen mit mechanischer Beatmung RR 1,19 (0,98-1,46). Damit ergibt sich für die Subgruppe der Patient*innen mit Sauerstoffbedarf ohne invasive Beatmung eine Risikoreduktion zu versterben von knapp 20%.</p> <p>4. 2. 2. Morbidität</p> <p>4. 2. 2. 1. Erholung und Entlassung aus dem Krankenhaus</p> <p>Bezüglich der Erholung von COVID-19 definiert als Entlassung aus dem Krankenhaus ohne Notwendigkeit weiterer medizinischer Betreuung zeigt sich in der aktuellen Metaanalyse für die gesamte Kohorte ein leichter Benefit (RR 1,09 95% CI 1,03-1,15) [10, 11]. Der Effekt von Remdesivir auf die Zeit bis zur Erholung ist nicht eindeutig, möglicherweise reduziert Remdesivir die Zeit bis zur Erholung in Gruppen mit höherer Krankheitslast. Nach Entlassung ergibt sich durch eine Therapie mit Remdesivir eine Reduktion des Risikos einer nachfolgenden Notwendigkeit für eine invasive Beatmung (RR 0,71 (95% CI 0,56-0,90)).</p>	<p>Patientenpopulation HFO/NIV:</p> <p>Es bestehen große Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des adäquaten Einsatzes von Dexamethason. Die Studienergebnisse werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Patientenpopulation LFO:</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Erholung Vorteile für Remdesivir.</p> <p>Patientenpopulation HFO/NIV:</p> <p>Für den Morbiditätsendpunkt Erholung zeigt sich sowohl zu Tag 14 / 15 wie auch zum Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. 2. 2. 2. Lebensqualität</p> <p>Der Endpunkt Lebensqualität ist aus den vorliegenden Publikationen nicht sicher zu beschreiben.</p> <p>4. 2. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate von unerwünschten Ereignissen wird durch die Gabe von Remdesivir möglicherweise reduziert mit einer RR 0,75 (95% CI 0,63-0,90) für mindestens ein unerwünschtes Ereignis zugunsten der Patient*innen, die Remdesivir erhielten [10, 11].</p> <p>4. 3. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Kritikpunkte sind:</p> <p>4. 3. 1. Beeinflussung der Mortalität durch Selektion im Vorfeld</p> <p>Die Studie SOLIDARITY wurde mit folgender Begründung ausgeschlossen: <i>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</i></p>	<p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.</p> <p>Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind aufgrund der umfangreichen Miterfassung erkrankungsbezogener Ereignisse nicht verwertbar.</p> <p>Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Studie SOLIDARITY ohne eine weitere differenzierte Aufarbeitung der Daten nicht geeignet, da keine Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV) vorliegen.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>gegeben.</i> (Seite 13, Absatz 2). Eine Analyse, wie die Ergebnisse bei Einschluss ausgesehen hätte (ähnlich der differenzierten Betrachtung von CAP-2) gibt es nicht. Darüber hinaus ist nicht nachzuvollziehen, warum nicht eine Subgruppe eingeschlossen wurde. Zumindest die Publikation teilt die Patienten nach <i>no supplemental oxygen, supplemental oxygen</i> und <i>already receiving mechanical ventilation</i> ein (4).</p> <p>4. 3. 2. Beeinflussung der Mortalität durch Selektion in der Analyse</p> <p>Die Sterblichkeit in den Studien wurde erheblich durch die angewandten Selektionskriterien beeinflusst. Beispiel: Die Gesamtpopulation von GS5774-A (n= 584) wurde durch Selektion des IQWIG auf 93/584 (16%) reduziert (7). Die beobachtete Gesamtmortalität in der Gesamtpopulation war 0,7% (4/584) durch die angewandte Selektion stieg die Mortalität auf 4/93 (4,3%) und nach Aufteilung auf 4/36 (11%) in der LFO Placebo + Standardtherapiegruppe (Tabelle 13). Dieser Selektionsbias trägt erheblich zu dem Schluss des IQWIG bei, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht (Tabelle 14).</p> <p>Die erste Auswertung der CAP-2 Studie (8) kommt zu keinem signifikanten Unterschied in der Mortalität. Erst die Re-Analyse (9) für</p>	<p>Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Meta-Analyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit (ACTT-1 und GS5774-A) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. In der Studie CAP-2 zeigen sich hingegen keine Vorteile für Remdesivir auf das Gesamtüberleben, die einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergeben würden. Die Hinzunahme der Studie CAP-2 führt daher zu einer heterogenen Datenlage, die unter Berücksichtigung der Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Studienpopulationen nicht bewertbar ist. Die Mortalitätsdaten können für die Nutzenbewertung somit nicht herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit einer moderaten Erkrankung findet einen bedeutenden Unterschied. In der Analyse des IQWiG wird dieser Trial trotz der fehlenden Angaben eingeschlossen.</p> <p>Zitat Seite 22 Absatz 2: „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.“</p> <p>In der Subgruppenanalyse (Tabelle 13) ergibt sich dann kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität und aufgrund der Heterogenität (nach oben beschriebenen Selektionsbias) werden die Ergebnisse ausgeschlossen und NICHT in die Bewertung des IQWiG eingeschlossen (Tabelle 14).</p> <p>4. 3. 3. Erholung zum Studienende</p> <p>Gleiches gilt für den Parameter der Morbidität. CAP-2 wurde ausgeschlossen, es bestand kein Unterschied in der Erholung zum Studienende. Die beobachteten Unterschiede beruhen daher nur noch auf zwei Studien, wobei eine, eine <i>open label</i> Studie war (7). Diese</p>	<p>Patientenpopulation LFO:</p> <p>Der Endpunkt Erholung wurde in allen drei relevanten Studien über unterschiedliche, aber in großen Teilen kongruente Ordinalskalen zum klinischen Status der Patientinnen und Patienten erfasst.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienform ist nur eingeschränkt verwertbar bei „<i>patient related outcomes</i>“.</p> <p>4. 3. 4. Vergleichsmedikation</p> <p>Kortikosteroide sind mit der Reduktion der Sterblichkeit bei moderaten und schweren Verläufen assoziiert (10) und werden auch in den analysierten Studien erwähnt.</p> <p>Zitat Seite 19, Absatz 3: „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 %“</p> <p>Mittlerweile gehört Dexamethason zur Standardtherapie (1, 2, 10) und gerade die Studie mit dem höchsten Anteil an Patienten mit Steroiden (CAP-2) (8) wurde für die Interpretation der Sterblichkeitsanalyse ausgeschlossen. Eine Interaktionsanalyse, ob gerade die Steroide für den nicht mehr nachweisbaren Remdesivir Effekt verantwortlich sind, fehlt im Bericht des IQWiG.</p> <p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Remdesivir ist aktuell bedingt zugelassen zur Therapie von hospitalisierten Patient*innen mit COVID-19-Pneumonie und</p>	<p>Anhand der vorliegenden Informationen lässt sich für weniger schwer betroffene Patientinnen und Patienten mit einer LFO-Sauerstofftherapie nicht abschließend einschätzen inwieweit der aktuell geltende Versorgungsstandard, insbesondere betreffend des Einsatzes von Dexamethason, in den Studien umgesetzt ist. Somit bestehen für die vorliegenden Studien Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studien werden trotzdem für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die auf eine HFO-Sauerstofftherapie angewiesen sind und sich somit in der Regel in einer späteren, schwerwiegenderen Phase der Erkrankung befinden, ist Dexamethason hingegen ein essentieller Therapiebestandteil. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien ist somit mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Die Ergebnisse der Studien werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Zusammengenommen wird für COVID-19-erkrankte Erwachsene, die zu Therapiebeginn LFO erhalten, ein Anhaltspunkt für einen geringen</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sauerstoffbedarf, definiert als Low- oder High-Flow-Sauerstoffsubstitution oder andere Formen der nicht-invasiven Beatmung. In dieser Situation kann Remdesivir (200 mg i. v. an Tag 1, ab Tag 2 100 mg i. v.) bei einigen Erkrankten zu einer Verkürzung der Zeit bis zur Regeneration führen, ohne Beleg für eine signifikante Senkung der Mortalität. Basis der Zulassung ist die ACTT-1-Studie (11). Diese Daten wurden in der SOLIDARITY-Studie der WHO nicht bestätigt, auch nicht in einer chinesischen Studie (8). Die deutsche S3 Leitlinie und die WHO bewerten den Einsatz von Remdesivir kritisch (1, 4). Die Empfehlung der aktuellen S3 Leitlinie lautet:</p> <p>Empfehlung 22: Bei hospitalisierten, nicht beatmeten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Sauerstoffbedarf, kann weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Remdesivir abgegeben werden.</p> <p>Bei Patient*innen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf wird die mögliche Indikation für den Einsatz von Remdesivir gesehen (1, 2). Auf dem Hintergrund der nicht eindeutigen Datenlage und vor allem angesichts der Änderung des Therapiestandards durch die Einführung von Dexamethason ist ein Zusatznutzen für Remdesivir nicht belegt und auch in der Gruppe der Patient*innen mit zusätzlichen Sauerstoffbedarf nicht quantifizierbar.</p>	<p>Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p>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, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Es liegen keine verwertbaren Daten für Jugendliche vor und ein Zusatznutzen ist für diese Patientenpopulation nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Torsten Bauer (DGP, Helios Klinikum Emil von Behring GmbH, Klinik für Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Hortense Slevogt (DGP, Universitätsklinikum Jena Klinik für Innere Medizin I), Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO – AGIHO, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin) erarbeitet.</i></p> <p>Mit freundlichen Grüßen</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie</p> <p>Prof. Dr. med. Torsten Bauer, Präsident</p> <p>Prof. Dr. med. Hortense Slevogt, Schatzmeisterin</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</p> <p>Prof. Dr. med. Lorenz Trümper, Geschäftsführender Vorsitzender</p> <p>Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Vorsitzender</p> <p>Prof. Dr. med. Maike de Wit, Mitglied im Vorstand</p> <p>PD Dr. med. Ingo Tamm, Mitglied im Vorstand</p>	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. (AWMF) AdwMF. Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19__2021-05.pdf2021 [
2. (AWMF) AdwMF. Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-037I_S1_Coronavirus-Infektion-COVID-19-bei-PatientInnen-mit-Blut-und-Krebserkrankungen__2021-04.pdf2021 [
3. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(20):6785-97.
4. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
5. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al. Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):663-72.
6. Wilt TJ, Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Obley A, Duan-Porter W. Remdesivir for Adults With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(2):209-20.
7. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, 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):1048-57.
8. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
9. Shih WJ, Shen X, Zhang P, Xie T. 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 Journal of Clinical Trials*. 2020;12:7.
10. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv*. 2020:2020.06.22.20137273.
11. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*. 2020.

5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. Juli 2021
Stellungnahme zu	Remdesivir (Veklury®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU stellt Ergebnisse für die Genesung sowie Verbesserung des klinischen Status der COVID-19 Patienten dar, der in den herangezogenen Studien mit Hilfe von Ordinalskalen über den Hospitalisierungsstatus, Beatmungsstatus sowie den Bedarf an weiterer medizinischer Versorgung erfasst und eingestuft wird.</p> <p>Als genesen wurde ein hospitalisierter Patient eingestuft, wenn sich sein Zustand soweit verbessert, dass entweder kein Bedarf einer Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung mehr bestand oder der Patient aus dem Krankenhaus entlassen wurde.</p> <p>Patienten, die zu Beginn der Studie eine Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) erhielten und deren klinischer Status sich im Laufe der Studie so weit verbesserte, dass eine nicht-invasive Beatmung (NIV), High-Flow- oder Low-Flow-Sauerstofftherapie zur Stabilisierung des Gesundheitszustandes ausreichten, wurden durch den pU über den Endpunkt Verbesserung des klinischen Status dargestellt. Dieser Endpunkt war definiert als eine Verbesserung auf der jeweiligen Ordinalskala um mindestens zwei Kategorien gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt den Endpunkt Genesung (vom IQWiG als Erholung bezeichnet), zieht jedoch ohne für das Vorgehen eine Begründung abzugeben, die Verbesserung des klinischen Status für die Nutzenbewertung nicht heran.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine ECMO-Therapie ist bei Patienten mit schwerem Lungenversagen angezeigt, bei dem eine ausreichende Sauerstoffversorgung mit konventioneller, lungenprotektiver Beatmung und Bauchlagerung nicht mehr möglich ist und alle sonstigen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sind (1-3). Das ECMO-Verfahren geht für die Patienten mit erheblichen Risiken einher und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Komplikationen wie Blutungen, thromboembolische Komplikationen, Infektionen oder Extremitätenischämien sind häufig und können lebensbedrohlich sein (1, 2). Um die Risiken so gering wie möglich zu halten, dürfen ECMO Verfahren daher nur an geeigneten medizinischen Zentren durchgeführt werden (1, 4).</p> <p>Insofern stellt aus Sicht von MSD der Umstieg von einer intensivmedizinischen, mit potenziell schweren Komplikationen einhergehenden ECMO-Therapie, auf nicht-invasive Maßnahmen (NIV, High-Flow- oder Low-Flow-Sauerstofftherapie), für den Patienten eine spürbare und relevante Verbesserung des Gesundheitszustands dar.</p> <p>Die Verbesserung des Gesundheitszustands operationalisiert über die Verbesserung des klinischen Status ist folglich patientenrelevant und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(

Literaturverzeichnis

1. Busch M, Wiesner O, David S. Treatment of severe COVID-19 courses in intensive care medicine. Gastroenterologe. 2020:1-8.
2. Kluge S, Sensen B, Braune S. [Extracorporeal Lung Support in Patients with ARDS]. Dtsch Med Wochenschr. 2017;142(2):88-95.
3. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner C, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. AWMF-Register-Nr. 113/001. 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen. AWMF-Registernummer 011 - 021. 2020.

5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	21.07.2021
Stellungnahme zu	Remdesivir (Veklury®) – Coronavirus-Krankheit 2019 IQWiG-Berichte – Nr. 1143 (Auftrag A21-38; Version 1.0; Stand: 29.06.2021)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. Juli 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Remdesivir (Veklury®) durchgeführt wurde.</p> <p>Remdesivir (Veklury®) 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).</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit LFO (Low-Flow Oxygen [Low-Flow-Sauerstofftherapie]) zu Therapiebeginn ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Für jugendliche Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn gilt der Zusatznutzen von Remdesivir hingegen als nicht belegt [1].</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B. Für Patientinnen und Patienten mit HFO (High-Flow Oxygen [High-Flow-Sauerstofftherapie]) / NIV (nicht invasive Beatmung) zu Therapiebeginn ist ein Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach IQWiG-Entscheid nicht belegt [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Baricitinib (Olumiant®) [2], Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35	<p>Operationalisierung des Endpunktes Erholung/Genesung:</p> <p>Das IQWiG betrachtet in seiner Bewertung der patientenrelevanten Endpunkte unter Morbidität den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Erholung zu Tag 14 / 15 bzw. zum Studienende sowie entsprechende Ereigniszeitanalysen. Erholung (vom pharmazeutischen Unternehmer als Genesung bezeichnet) wird in den Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 zwar über unterschiedliche, aber in großen Teilen kongruente, Ordinalskalen zum klinischen Status der Patientinnen und Patienten erfasst. Auf dieser Basis leitet das IQWiG den Zusatznutzen von Remdesivir + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie ab.</p> <p>Im Rahmen der Evaluation der Endpunktkategorie Morbidität sollten jedoch vor dem Hintergrund einer umfassenden Betrachtung neben der Erholung/Genesung weitere im Modul 4 zu Remdesivir (Veklury®) dargelegte Operationalisierungen in die Bewertung des Zusatznutzens einfließen [3]. Hierbei werden folgende Operationalisierungen, geordnet nach Studien, als patientenrelevant erachtet und deren Berücksichtigung befürwortet:</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Studie GS5774-A:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status [Verbesserung des klinischen Status ist definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala um ≥ 2 Kategorien gegenüber Baseline]• Mittlere Dauer der Hospitalisierung bei Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden• Veränderung des klinischen Status gemäß 7-Punkte-Ordinalskala• Mittlere Dauer des Sauerstoffbedarfs bis Tag 14 bei Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden, definiert als Anzahl der Tage, die ein Patient den Kategorien 2-4 der 7-Punkte-Ordinalskala zugeordnet war <p><u>Studie ACTT-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status [Verbesserung des klinischen Status ist definiert als Verbesserung auf der 8-Punkte-Ordinalskala um ≥ 2 Kategorien gegenüber Baseline]	

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Studie CAP-2:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status [Verbesserung des klinischen Status ist definiert als Verbesserung auf der 6-Punkte-Ordinalskala um ≥ 2 Kategorien gegenüber Baseline oder Krankenhausentlassung] 	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFO	High-Flow Oxygen (High-Flow-Sauerstofftherapie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LFO	Low-Flow Oxygen (Low-Flow-Sauerstofftherapie)
NIV	nicht invasive Beatmung

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1143. Remdesivir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online Zugriff: 07. Juli 2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4565/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Remdesivir_D-665.pdf
- [2] Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Olumiant®. [online]. (Stand Dezember 2020). 2020.
- [3] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V zu Remdesivir (Coronavirus-Krankheit 2019), Modul 4a. 2021:99-100.

5.7 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	21.07.2021
Stellungnahme zu	Remdesivir/Veklury
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht zutreffend	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.19 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>“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 [...] 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).”</p> <p>Gemäß den Studienprotokollen und den Angaben des pUs erhielten die Patienten zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die jeweils gültigen lokalen Empfehlungen zur symptomatischen COVID-19-Therapie (1–4). Diese richtete sich nach der klinischen Präsentation des Patienten (Symptome, Komorbiditäten, bisheriger Krankheitsverlauf) und umfasste neben Standardmaßnahmen wie Sauerstoffgabe und Infusionen individuelle Medikationen (teils experimentell oder off-label) oder Präventionsmaßnahmen in Übereinstimmung mit den Bestimmungen des jeweiligen Zentrums.</p>	<p>In allen drei Studien wurden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer Standardtherapie für COVID-19 behandelt. Diese war in den Studienprotokollen unterschiedlich definiert und es werden im Dossier generell nur sehr eingeschränkte Informationen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geliefert.</p> <p>Anhand der vorliegenden Informationen lässt sich für weniger schwer betroffene Patientinnen und Patienten mit einer LFO-Sauerstofftherapie nicht abschließend einschätzen inwieweit der aktuell geltende Versorgungsstandard, insbesondere betreffend des Einsatzes von Dexamethason, in den Studien umgesetzt ist. Somit bestehen für die vorliegenden Studien Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studien werden trotzdem für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die auf eine HFO-Sauerstofftherapie angewiesen sind und sich somit in der Regel in einer späteren, schwerwiegenderen Phase der Erkrankung befinden, ist Dexamethason hingegen ein essentieller Therapiebestandteil. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien ist somit mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Die Ergebnisse</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Folglich wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe korrekt operationalisiert.	der Studien werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences GmbH. 2021_03_31_Modul4A_Remdesivir.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*; 383(19):1813–26, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
3. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A 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*; 324(11):1048–57, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
4. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*; 395(10236):1569–78, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

5.8 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	21.07.2021
Stellungnahme zu	Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr) 2021-04-01-D-665
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Da sich AbbVie ebenfalls mit der Indikation COVID-19 beschäftigt, möchten wir zu oben genannten Verfahren Stellung nehmen.</p> <p>Remdesivir ist zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Low-Flow oder High-Flow-Sauerstofftherapie (LFO/HFO) oder eine andere nicht-invasive Beatmung (NIV) zu Therapiebeginn) erfordert. Die Zulassung des Arzneimittels erfolgte unter Auflagen (conditional approval). Es ist zudem das erste zugelassene COVID-19-Arzneimittel, das die AMNOG-Nutzenbewertung durchläuft.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes fest. In seiner Bewertung sieht das IQWiG für die Subgruppe der erwachsenen Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie zu Therapiebeginn einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Die Bewertung ergibt sich aus Vorteilen beim Gesamtüberleben sowie dem Endpunkt Erholung.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Subgruppe der Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie/ nicht invasiver Beatmung zu Therapiebeginn sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Für die Jugendlichen ab 12 Jahren sei ein Zusatznutzen ebenfalls <u>nicht</u> belegt, da in der Studie keine jugendlichen Patienten eingeschlossen wurden. Der Hersteller beansprucht hingegen insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG am 1. April 2021 mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Remdesivir (RDV) beauftragt. Die IQWiG Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahme-Verfahren eingeleitet.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <p>1. Nicht-Berücksichtigung der besten verfügbaren Evidenz zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens (ZN) auf Jugendliche</p>	
<p>1. Nicht-Berücksichtigung der besten verfügbaren Evidenz zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens (ZN) auf Jugendliche</p> <p><u>Endpunkt Erholung</u></p>	<p>Es wurden in den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen keine Jugendlichen in die Studien eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt weiterhin 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</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Derzeit gibt es kaum zugelassene Arzneimittel zur COVID-19 Behandlung. Mit RDV wurde im Juli 2020 erstmals ein Arzneimittel zugelassen, das direkt antiviral und damit ursächlich gegen COVID-19 wirkt [1].</p> <p>Für die IQWiG Bewertung des ZN von RDV gegenüber der zVT wurde 1 randomisierte klinische Studie (RCT) des pharmazeutischen Unternehmers (GS5774-A) sowie 2 weitere RCTs Dritter (ACTT-1 und CAP-2) mit RDV eingeschlossen [2]. Die Studien entsprechen aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib.</p> <p>In den vorgelegten RDV Studien wurden Patientinnen und Patienten 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) [3].</p> <p>Dass der Endpunkt „Erholung“ auch für Jugendliche von Bedeutung ist, wird im Folgenden beschrieben:</p> <p>Zur klinischen Präsentation bei Kindern und Jugendlichen mit COVID-19 gibt es bisher nur sehr wenig Daten. Zwar ist im Allgemeinen die klinische Manifestation milder als bei Erwachsenen [4], aber auch bei jüngeren Patienten sind Schlaganfälle oder Krampfanfälle möglich [5]. Speziell bei älteren Kindern und Jugendlichen kann es sehr selten zur Entwicklung eines pädiatrischen inflammatorischen multisystemischen Syndroms (PIMS) in Kombination mit einem Toxic Shock Syndrom (TSS) kommen [6].</p>	<p>nicht auf Jugendliche übertragen. Es liegen daher keine verwertbaren Daten für Jugendliche vor und ein Zusatznutzen ist auch für diese Patientenpopulation nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren wird COVID-19 auch bei Kindern/Jugendlichen mit dem Auftreten des Guillain-Barré-Syndroms in Zusammenhang gebracht, eine Erkrankung, die zu vorübergehenden Lähmungen führt [5].</p> <p>Angesichts der oben beschriebenen möglichen Folgen einer COVID-19 Erkrankung bei Jugendlichen ist AbbVie der Meinung, dass der Endpunkt „Erholung“, den IQWiG für die Teilpopulation LFO zu Tag 14 / 15 mit hoher Ergebnissicherheit als statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von RDV + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie attestiert hat, auch für Jugendliche, mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (LFO) erfordert, ein wichtiges Therapieziel darstellt. Zwar liegen aus den eingeschlossenen Studien für RDV ausschließlich Daten zu erwachsenen Patienten vor, jedoch ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Schweregrades des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten auf die adoleszente Population auszugehen.</p> <p><u>Endpunkt Gesamtüberleben</u></p> <p>IQWiG fasst in seiner Bewertung zusammen, dass es unterschiedliche COVID-19 Mortalitätsrisiken abhängig vom Alter gibt und sich die für die Erwachsenen beobachteten Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht auf die Jugendlichen übertragen ließen.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AbbVie möchte die Besonderheit der Situation für Kinder und Jugendliche in der bis heute anhaltenden COVID-19 Pandemie im Folgenden hervorheben. Wir plädieren dafür eine Evidenzübertragung der Gesamtmortalität der Erwachsenen LFO-Teilpopulation, für die sich in der Metaanalyse der 3 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (GS5774-A, ACTT-1, CAP-2) mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von RDV + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie zeigte, auch auf die Jugendlichen mit entsprechendem Schweregrad des Erkrankungsbildes vorzunehmen [2].</p> <p>Bislang sind dem Robert Koch-Institut (RKI) 11 validierte COVID-19-Todesfälle bei unter 20-Jährigen übermittelt worden. Diese Kinder und Jugendlichen waren zwischen 0 und 17 Jahre alt, bei 8 sind Vorerkrankungen bekannt gewesen [7]. Darüber hinaus hat das RKI auf seiner Homepage die Sterblichkeit bei Jugendlichen mit COVID-19 Erkrankung mit 1,7% bis 3,5% beziffert, die durch systematische Reviews belegt wurde [8, 9] und somit unterstreichen, dass die Sterblichkeitsrate der Jugendlichen nicht zu negieren ist.</p> <p>Daher sollte auf der Basis einer grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Schweregrades des Erkrankungsbildes, durch die zugrunde liegende virale Ursache, von einer Übertragbarkeit der Daten auf die adoleszente Population auszugehen sein. Die Vorteile beim Gesamtüberleben sollten deshalb basierend auf den verfügbaren Studienergebnissen der Erwachsenen auch für die Jugendlichen mit COVID-19 mit einer</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pneumonie, die eine zusätzliche LFO-Sauerstoffzufuhr zu Therapiebeginn erfordert, bewertet werden.</p> <p><u>Zusammenfassend:</u></p> <p>Die EMA hat die RDV Zulassung für COVID-19 sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche erteilt und stellt somit die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf Jugendliche dar, die ebenfalls in der RDV Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Die Nicht-Berücksichtigung der besten verfügbaren Evidenz widerspricht dem §5 Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung:</p> <p><i>„Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen“</i></p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass vor dem Hintergrund der zuvor aufgeführten Argumente und auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Schweregrades des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache ausreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Daten auf die adoleszente Population gegeben ist.</p> <p>Der ZN von RDV sollte daher auf Basis der besten verfügbaren Studienevidenz der Erwachsenen auch für die Jugendlichen (im Alter von ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Low-Flow-Sauerstofftherapie zu</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiebeginn erfordert, in der abschließenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: nicht zutreffend Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: nicht zutreffend Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. Produktinformation Veklury® (Remdesivir). Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf; Stand: 12.07.2021.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Nutzenbewertung: Remdesivir (COVID-19) gemäß § 35a SGB V. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4565/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Remdesivir_D-665.pdf; Stand: 16.07.2021.
3. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB: Remdesivir (Veklury®) - 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), Modul 3A. Im Internet: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/671/>; Stand: 15.07.2021.
4. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance. 25 January 2020. Im Internet: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>; Stand: 13.07.2021.
5. Mayo Clinic. COVID-19 (coronavirus): Long-term effects. Im Internet: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>; Stand: 09.07.2021.
6. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Im Internet: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText3; Stand: 09.07.2021.
7. Deutscher Bundestag. Drucksache 19/28348. Im Internet: <https://dserver.bundestag.de/btd/19/283/1928348.pdf>; Stand: 12.07.2021.
8. Jiang L, Tang K, Levin M et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis 2020; 20: e276-e288. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30651-4.
9. Kaushik A, Gupta S, Sood M et al. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. Pediatr Infect Dis J 2020; 39: e340-e346. DOI: 10.1097/inf.0000000000002888.

5.9 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Remdesivir (Veklury)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung(wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Remdesivir (Veklury) im Anwendungsgebiet Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19).</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Zulassung und Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet (z. B. Sotrovimab, Otilimab) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 VerFO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern:</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Remdesivir (Veklury) wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen. Ebenso war für die Bewertung die Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen vorgesehen. Jedoch gingen im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Betroffenen oder Patientenorganisationen ein.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung eines externen Sachverständigen. Es bleibt jedoch unklar, welchen Beitrag der externe Sachverständige konkret</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung(wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geleistet hat. GSK regt im Sinne einer transparenten Darstellung an, hier weitere Details zu nennen. Aus Sicht von GSK können betroffene Patienten bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen. Diese Vorgehensweise sieht GSK auch für zukünftige Bewertungsverfahren als empfehlenswert an. GSK bedauert, dass bei der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldung von Patientenorganisationen</p>	
<p>Evidenztransfer</p> <p>Auf S. 9 f. schreibt das IQWiG in seiner Bewertung:</p> <p>„Hinweis zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Jugendliche</p> <p>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.“</p> <p>Zwar liegen aus allen Studien für Remdesivir (Veklury) ausschließlich</p>	<p>Es wurden in den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen keine Jugendlichen in die Studien eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt weiterhin 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. Es liegen daher keine verwertbaren Daten für Jugendliche vor und ein Zusatznutzen ist auch für diese Patientenpopulation nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten auf die adoleszente Population auszugehen. Dies basiert auch auf den Feststellungen der EMA, die die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer darstellen.</p> <p>Aus Sicht von GSK kann der Zusatznutzen von Remdesivir (Veklury) daher auf Basis der verfügbaren Studienergebnisse für die gesamte Zulassungspopulation der Erwachsenen <u>und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</u> mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), bewertet werden.</p>	
<p>Berücksichtigung von Endpunkten</p> <p>Das IQWiG zieht in seiner Nutzenbewertung in der Kategorie „Morbidity“ lediglich den Endpunkt „Erholung“ (vom pU als Genesung bezeichnet) für die Zeitpunkte „Tag 14 / 15“ und „Studienende“ heran und weicht somit von der Auswahl des pU ab. Dieser hatte zusätzlich noch die Operationalisierung „Verbesserung des klinischen Status“ herangezogen. Die Nicht-Berücksichtigung dieser Operationalisierung wird vom IQWiG nicht näher begründet und ist daher aus Sicht von GSK nicht nachvollziehbar und somit nicht sachgerecht.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.10 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Remdesivir (Veklury®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Remdesivir (Veklury®) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Remdesivir ist zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). Die Zulassung des Arzneimittels erfolgte unter Auflagen (conditional approval). Es ist damit das erste COVID-19-Arzneimittel, das die AMNOG-Nutzenbewertung durchläuft.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes fest.</p> <p>In seiner Bewertung sieht das IQWiG für die Subgruppe der erwachsenen Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie zu Therapiebeginn einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich aus Vorteilen beim Gesamtüberleben sowie dem Endpunkt Erholung. Für die Subgruppe der Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie/nicht invasiver Beatmung zu Therapiebeginn sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Für die Jugendlichen ab 12 Jahren sei ein Zusatznutzen ebenfalls nicht belegt, da in der Studie keine solchen</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten eingeschlossen wurden. Der Hersteller beansprucht hingegen insg. einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründungen zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> <p>Der Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit weder gerechtfertigt noch vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.11 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Remdesivir / Veklury® (2021-04-01-D-665)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Remdesivir zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none">• humane allogene mesenchymale Stromazellen (Obnitix[®], MSC-FFM) zur Behandlung einer steroidrefraktären, akuten Graft-versus-Host-Disease nach allogener Stammzelltransplantation (§4b AMG) [1],• Bacillus Calmette-Guérin (BCG-medac) zur Behandlung nicht-invasiver urothelialer Harnblasenkarzinome [2]. <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden aktuell in der wissenschaftlichen Community und mithin in unserem Unternehmen zur Behandlung des Coronavirus SARS-CoV-2 diskutiert und erforscht [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10], werden jedoch nicht in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Gilead Sciences GmbH bzw. Gilead Sciences Ireland UC [11] [12] [13] [14], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [15] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [16] angeführt.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Eine angemessene Nutzenbewertung zur medikamentösen Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt aus Sicht von Medac nahezu unmöglich.</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt angesichts der schwierigen Umstände erfreulich umfangreiche klinische Eigen- und Fremd-Daten vor, die aber zu großen Teilen placebokontrolliert durchgeführt wurden und/oder bei denen eine nicht vertieft beschriebene zusätzliche COVID-19-Standardtherapie erfolgte [14] [16].</p> <p>Während einige Arzneimittel aktuell im Zulassungsverfahren geprüft werden und sich viele weitere wie unter Punkt 1) angeführt noch in der Erforschung befinden, sind bislang nur die Arzneimittel bzw. Wirkstoffe Remdesivir und Dexamethason zur Behandlung von Covid-19 zugelassen [17]. Von daher vermisst Medac insbesondere angesichts der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [11] [16] zumindest eine Auseinandersetzung mit der Wirkung von Dexamethason.</p> <p>Von dem erfreulichen dynamischen Erkenntnisfortschritt in der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft, in den pharmazeutischen Unternehmen und der Ärzteschaft bei der Coronavirus-Behandlung ist auch die Leitlinie als aktuelle Version 5.0 (!) betroffen [18]. Dies bedeutet im Ergebnis, dass vor wenigen Wochen getroffenen Aussagen und Entscheidungen durch den pharmazeutischen Unternehmer, die medizinischen Fachgesellschaften genauso wie durch G-BA & IQWiG bereits hinfällig sein könnten oder aber in wenigen Wochen hinfällig sein werden.</p>	<p>In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Remdesivir. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der COVID-19 Erkrankung gewährleistet.</p> <p>In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z.B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>Die Empfehlungen für den Einsatz von Dexamethason, dem einzigen zugelassenem Arzneimittel, welches derzeit zur Behandlung von COVID-19 in den Leitlinien empfohlen wird, beruht auf den Ergebnissen der RECOVERY-Studie, in der sich ein Effekt von Dexamethason auf die Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad der COVID-Erkrankung zeigte. Abgeleitet aus den Ergebnissen der RECOVERY-Studie würden alle von der Zulassung von Remdesivir umfassten Patientinnen und Patienten</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von einer Behandlung mit Dexamethason profitieren. Invasiv beatmete Patientinnen und Patienten profitierten mehr als nicht invasiv beatmete Patientinnen und Patienten mit Sauerstoffbedarf. Für COVID-19-Erkrankte ohne Sauerstoffbedarf zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Vorteil von Dexamethason auf die Mortalität.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

.)

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Obnitix®, Wedel November 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation BCG-medac, Wedel Mai 2020
- [3] Liu S et al., Mesenchymal stem cells as a potential therapy for COVID-19. Stem Cell Res Ther 2020;11:169
- [4] Golchin A et al., Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. Stem Cell Rev and Rep 2020;16:427-433
- [5] Leng Z et al., Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. Aging Dis. 2020;11:216-228
- [6] Pharmazeutische Zeitung, Artikel „Mesenchymale Stromazellen bei Covid-19“ vom 17.04.2020.
URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/mesenchymale-stromazellen-bei-covid-19-117001> [Zugriff: 22.07.2021]
- [7] Goethe-Universität Frankfurt am Main, Pressemitteilung „Goethe-Corona-Fonds steigt auf 4,75 Millionen Euro“ vom 4.11.2020.
URL: <https://aktuelles.uni-frankfurt.de/forschung/goethe-corona-fonds-steigt-auf-475-millionen-euro> [Zugriff: 22.07.2021]
- [8] Lobo N et al., 100 years of Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy: from cattle to COVID-19. Nat Rev Urol. 2021 Jun 15;1-12. [Online ahead of print]
- [9] Gonzalez-Perez M et al., The BCG Vaccine for COVID-19: First Verdict and Future Directions. Review Front Immunol. 2021 Mar 8;12:632478
- [10] Paul-Ehrlich-Institut, Pressemitteilung „Warnung vor dem Off-label-Einsatz von BCG-Präparaten“ vom 26.05.2020.
URL: <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/2020/ablage2020/2020-05-26-warnung-off-label-einsatz-bcg.html> [Zugriff: 22.07.2021]
- [11] Gilead Sciences GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Remdesivir (Veklury®). Modul 1, o.O. 2021
- [12] Gilead Sciences GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Remdesivir (Veklury®). Modul 2, o.O. 2021
- [13] Gilead Sciences GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Remdesivir (Veklury®). Modul 3A, o.O. 2021
- [14] Gilead Sciences GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Remdesivir (Veklury®). Modul 4A, o.O. 2021
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2020-B-180 Remdesivir, o.O 2020

- [16] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Remdesivir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2021 (= IQWiG-Berichte Nr. 1143)
- [17] Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Artikel „Covid-19-Zugelassene oder zur Zulassung eingereichte Medikamente gegen Covid-19“ vom 19.07.2021.
URL: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/coronavirus/zugelassene-zur-zulassung-eingereichte-medikamente-covid-19> [Zugriff: 22.07.2021]
- [18] Kluge S et al., S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 [Stand 17.05.2021]. AWMF-Register-Nr. 113/001
URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-05.pdf [Zugriff: 22.07.2021]

5.12 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Remdesivir – Veklury® (2021-04-01-D-665)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Am 01.07.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Remdesivir (Veklury®) im folgendem neuen bzw. noch nicht bewerteten Anwendungsgebiet:</p> <p>Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 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) (Europäische Arzneimittelagentur, 2021).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <table border="1" data-bbox="165 975 1097 1318"> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 975 629 1118">Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn</td> <td data-bbox="629 975 1097 1118"><u>Erwachsene:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1118 629 1222"></td> <td data-bbox="629 1118 1097 1222"><u>Jugendliche:</u> Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1222 629 1318">Patientinnen und Patienten mit HFO/NIV zu Therapiebeginn</td> <td data-bbox="629 1222 1097 1318">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021).</p>	Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn	<u>Erwachsene:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen		<u>Jugendliche:</u> Zusatznutzen nicht belegt	Patientinnen und Patienten mit HFO/NIV zu Therapiebeginn	Zusatznutzen nicht belegt	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn	<u>Erwachsene:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen						
	<u>Jugendliche:</u> Zusatznutzen nicht belegt						
Patientinnen und Patienten mit HFO/NIV zu Therapiebeginn	Zusatznutzen nicht belegt						

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen bei der Bekämpfung von COVID-19. Die Initiativen von BI beinhalten auch die Forschung und Entwicklung von Wirkstoffen gegen COVID-19.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Remdesivir.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater, auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Arzneimittelagentur. (2021). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Remdesivir. Retrieved July 20, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf
- [2]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1143 Remdesivir (COVID-19). Retrieved July 20, 2021, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4565/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Remdesivir_D-665.pdf

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Remdesivir

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. August 2021

von 11:00 Uhr bis 12:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Gilead Sciences GmbH:

Herr Kandlbinder

Frau Streicher

Frau Dransfeld

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP):

Herr Prof. Dr. Bauer

Frau Prof. Dr. Slevogt

Angemeldete Teilnehmende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Dr. Salmen

Frau Dr. Dach

Angemeldete Teilnehmende der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Herr Dr. Schierholz

Frau Dr. Lehmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma Roche Pharma AG:

Herr Dr. Csintalan

Frau Dr. Luig

Angemeldete Teilnehmende der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:

Frau Schlimbach

Frau Dietz

Angemeldete Teilnehmende der Firma GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:

Frau Weihing

Frau Wallisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:

Herr Dr. Jensen

Herr Dr. Jumpertz

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich grüße Sie heute zu unserer mündlichen Anhörung nach § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V. Ich will mich ihnen kurz vorstellen. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA und vertrete Herrn Professor Hecken, der heute nicht anwesend sein kann. Ich bin der stellvertretende Vorsitzende des Unterausschusses Arzneimittel.

Die mündliche Anhörung zur Nutzenbewertung bezieht sich auf den Wirkstoff Remdesivir zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die älter als 12 Jahre sind, mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert. Neben dem Hersteller haben eine schriftliche Stellungnahme eingereicht die AkdÄ, die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, die DGI, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die DGP, sowie die DGHO, darüber hinaus AbbVie, Boehringer, GSK, Lilly, Medac, MSD, Roche sowie der vfa.

Wir führen wie immer Wortprotokoll. Deshalb sind wir formell gezwungen, die Anwesenheit abzufragen. Für den pU sind Herr Kandlbinder, Frau Streicher und Frau Dransfeld zugeschaltet, von der DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. von Lilienfeld-Toal, von der DGP Herr Professor Dr. Bauer und Frau Professor Dr. Slevogt, von der AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Wille, von MSD Sharp Frau Dr. Salmen und Frau Dr. Dach, von Lilly Herr Dr. Schierholz und Frau Dr. Lehmann, von Roche Herr Dr. Csintalan und Frau Dr. Luig, von AbbVie Frau Schlimbach und Frau Dietz, von Glaxo Frau Weihing und Frau Wallisch, von Boehringer Herr Dr. Jensen und Herr Dr. Jumpertz sowie vom vfa Herr Dr. Rasch. Seien Sie uns alle herzlich willkommen.

Wie immer beginnen wir die Anhörung mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Herr Kandlbinder, Sie haben das Wort.

Herr Kandlbinder (Gilead): Vielen Dank. – Guten Morgen an alle! Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte. Zunächst darf ich uns als Team kurz vorstellen. Frau Dransfeld ist in unserer Market-Access-Abteilung für die Bereiche HIV, Lebererkrankung und Remdesivir verantwortlich. Frau Streicher ist Biostatistikerin und hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Mein Name ist Johannes Kandlbinder; ich leite den Bereich Market Access bei Gilead.

Wir sprechen heute über den Wirkstoff Remdesivir. Er ist unter dem Namen Veklury das erste Medikament, das für die Behandlung von COVID-19 zugelassen wurde, und zwar bedingt im Juli 2020 im Rahmen eines rollierenden Verfahrens, damals sicherlich in einer außergewöhnlichen Situation. Bevor Frau Dransfeld zu den inhaltlichen Aspekten konkret Stellung nimmt, würde ich gerne etwas zur Gesamtsituation sagen.

Alle klinischen Studien zu Remdesivir wurden mitten in der ersten Infektionswelle und damit in einer pandemischen Ausnahmesituation durchgeführt. Das führt per se zu verschiedenen Limitationen hinsichtlich der Evidenz zu Remdesivir, die wir mit dem Dossier vorgelegt haben bzw. vorlegen konnten. Woher rühren diese Limitationen? Zum einen mussten potenzielle Therapieoptionen schnellstmöglich auf ihre Wirksamkeit hin untersucht werden. In der Regel waren das recycelte Substanzen, die nicht originär für die Behandlung von COVID-19 entwickelt worden waren. Zum anderen war das Ziel der Studien, kurzfristig klinische Evidenz zu generieren, um den betroffenen Menschen eine potenziell wirksame Therapie zukommen zu lassen, und das zu einem Zeitpunkt, zu dem das Wissen um die Erkrankung und den Erkrankungsverlauf noch sehr limitiert war. Genau in dieser Situation wurden die Studien für Remdesivir aufgesetzt, und zwar nicht nur von Gilead, sondern vor allem auch von unabhängigen Organisationen. Von den insgesamt im Dossier vorgelegten Studien zu

Remdesivir war nur eine Studie in der Verantwortung von Gilead. Drei hingegen waren Studien von Dritten. Aus der einen Gilead-Studie, die wir vorlegen konnten, konnten zudem nur weniger als 20 Prozent der Studienpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen werden, weil die anderen 80 Prozent aus anderen Versorgungskontexten kamen.

Um eine sehr rasche und breite Implementierung der Studien zu ermöglichen, mussten Studiendesigns und Auswertungsprotokolle zudem möglichst einfach gehalten werden. In der Folge wurden Daten, die für die Nutzenbewertung von Remdesivir relevant gewesen wären, damals schlichtweg nicht erfasst und/oder nicht berichtet. Während wir Daten aus unseren eigenen Studien nachträglich extrahieren können, können Ergebnisse aus den Studien Dritter nur entsprechend der jeweiligen Datenverfügbarkeit berichtet werden. Glücklicherweise lag am Ende trotz aller beschriebenen Limitationen eine ausreichend belastbare Datenbasis aus randomisierten kontrollierten Studien vor, die die Nutzenbewertung und die Ableitung eines Zusatznutzens für Remdesivir möglich machten.

Gerade vor diesem komplexen Hintergrund freuen wir uns sehr, dass das IQWiG für die Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen feststellen konnte. Für die Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie bzw. nichtinvasiv beatmete Patienten gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Ihr Verständnis vorausgesetzt, Herr Zahn, würde ich an dieser Stelle an Frau Dransfeld übergeben, die einige Aspekte aus der Nutzenbewertung inhaltlich aufgreifen würde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sehr gern, Frau Dransfeld, bitte schön.

Frau Dransfeld (Gilead): Ganz herzlichen Dank. – Schönen guten Morgen auch meinerseits in die Runde! Es gibt zwei Themen, die ich an dieser Stelle gern vertiefen würde. Das ist zum einen das Thema, das Herr Kandlbinder bereits angerissen hat, nämlich das Thema nutzenbewertungsrelevante Studien, hier mit dem Fokus auf SOLIDARITY. Hier würde ich auf das Thema Datenverfügbarkeit eingehen. Das zweite Thema, in das ich gerne einsteigen würde, ist das Thema Nutzenbewertung der Zulassungspopulation. Abschließend würde ich das Thema Umsetzung der zVT und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den heutigen Versorgungskontext aufgreifen. Das würde ich in der Tat kurzhalten, da ich glaube, dass hier im Grundsatz Einigkeit herrscht.

Ich möchte mit den Studien beginnen und kurz einführen. Herr Kandlbinder hat es gesagt: Es lagen insgesamt vier randomisierte klinische Studien zu Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie vor. Drei der vier Studien waren Studien Dritter. Das bringt entsprechende Herausforderungen mit sich, was die Datenverfügbarkeit angeht. Die wichtigste Studie, die primäre Zulassungsstudie, die ACTT-1, wurde vom NIAID durchgeführt. Mir ist wichtig, etwas zur Datenverfügbarkeit klarzustellen, weil das IQWiG im Bericht nachvollziehbarerweise nachgehakt hatte. Wir hatten Zugriff auf die Daten, die entsprechend des statistischen Analyseplans präspezifiziert und damit verfügbar waren. Auf dieser Datenbasis haben wir einen eigenen Gilead-Studienbericht erstellt, den wir vollumfänglich vorgelegt haben. Wir hatten aber keinen Zugriff auf patientenindividuelle Daten und konnten daher keine weitergehenden Analysen, wie in der Formatvorlage gefordert, für die Zulassungspopulation erstellen. Das betrifft insbesondere die unerwünschten Ereignisse.

Die zweite Studie, ebenfalls eine Studie Dritter, war die CAP-2. Das ist eine chinesische Studie, die in Wuhan durchgeführt wurde. Aufgrund der sehr stringenten Maßnahmen und damit sinkenden Infektionszahlen konnte diese Studie nicht mehr voll rekrutiert werden und wurde vorzeitig abgebrochen. Hier hatten wir Zugriff auf die publizierten Daten.

Des Weiteren gibt es die Studie 5774; das ist die einzige Gilead-Studie. Verglichen wird in dieser Studie die Gabe von Remdesivir über fünf Tage, über zehn Tage als Add-on zur Standardtherapie, mit der Standardtherapie allein. Eigentlich sollten in diese Studie nur Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf eingeschlossen werden. Allerdings – das war für uns ein glücklicher Umstand – wurden rund 15 Prozent der Patienten zur Baseline doch mit

zusätzlichem Sauerstoff versorgt, sodass wir die Daten zu diesen Patienten entsprechend der Zulassung extrahieren und vorlegen konnten.

Zu guter Letzt: Die SOLIDARITY-Studie ist eine WHO-Studie, in der ausschließlich die Mortalität erfasst wurde. Weitere Endpunkte wurden nicht berichtet. Herr Kandlbinder hat eingeführt, dass die Studiendesignmethodik der damaligen Situation geschuldet war. Das betrifft insbesondere die SOLIDARITY. Hier hatten wir nur Zugriff auf die Vorpublikation.

Das IQWiG hat die SOLIDARITY aus zwei Gründen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, zum einen, weil die medizinische Versorgung, zum Beispiel Beatmungskapazitäten, intensivmedizinische Kapazitäten, in vielen der eingeschlossenen Länder nicht mit Deutschland vergleichbar waren und damit die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gegeben ist. Das zweite Argument des Nichteinschlusses war, weil die Teilpopulationen nicht nach Beatmungsstatus getrennt ausgewertet wurden. Hier ganz konkret: Es wurden nicht die Patienten mit Low-Flow- bzw. High-Flow-Sauerstofftherapie zur Baseline getrennt ausgewertet.

Zum ersten Punkt. Grundsätzlich sehen wir das genauso. Die Vergleichbarkeit der medizinischen Versorgung und damit die Übertragbarkeit ist sicher in vielen Ländern fraglich. Wir haben bei der Erstellung des Dossiers lange diskutiert, ob die Studie einzuschließen ist oder nicht. Wir haben uns aus folgenden Gründen dafür entschieden: Neben den Ländern, die nicht vergleichbar sind, wurde die Studie auch in Europa durchgeführt, in Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, und auch in Kanada. Das heißt, insgesamt wurden 26 Prozent der hier relevanten Patienten – also Remdesivir und Standard of Care – in Ländern behandelt, deren Versorgungskontext vergleichbar ist. Des Weiteren erfolgte die medizinische Basisversorgung – Beatmung, intensivmedizinische Betreuung – in beiden Studienarmen gleichermaßen. Insofern würden die Ergebnisse in beiden Armen gleichgerichtet beeinflusst werden, sei es positiv oder negativ. Das heißt, der relative Unterschied ist durchaus noch aussagekräftig. Auch in den verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien, die es gibt, darunter auch die deutsche S3-Leitlinie, wurde die SOLIDARITY berücksichtigt.

Zum zweiten Punkt. Leider sind aus der SOLIDARITY keine getrennten Ergebnisse nach Low-Flow und High-Flow verfügbar, aber es liegen auf jeden Fall Mortalitätsdaten für die Zulassungspopulation vor, die eine Aussage zur Wirksamkeit von Remdesivir in dem hier relevanten Anwendungsgebiet zulassen, und das basierend auf immerhin gut 1.800 Patienten pro Arm. Insofern spricht das unserer Auffassung nach – da gehen wir mit dem IQWiG konform – absolut gegen den Einschluss von SOLIDARITY, aber es spricht auch einiges dafür.

Das zweite Thema, das ich gern vertiefen würde, ist die Bewertung der Zulassungspopulation. Aufgrund der ausgeprägten Effektmodifikation für das Merkmal Beatmungsstatus zur Baseline für die Mortalität hat das IQWiG die Teilpopulationen, also Low-Flow vs. High-Flow bzw. nichtinvasive Beatmung von vornherein für alle Endpunkte komplett getrennt betrachtet. Daraus ergibt sich eine eindeutige Bewertung: Zusatznutzen für die Low-Flow-Patienten und kein Zusatznutzen für die High-Flow- und die nichtinvasiv beatmeten Patienten.

Wir haben im Dossier zunächst ganz klassisch die Zulassungspopulation ausgewertet und dann auf Effektmodifikation durch Subgruppenmerkmale untersucht. Für die Zulassungspopulation ergibt sich in der Tat ein konsistenter Vorteil für Remdesivir in allen betrachteten Endpunkten. Wir sehen den Vorteil bei der Mortalität, beim Anteil der genesenen Patienten. Wir haben uns zusätzlich noch die Verbesserung des klinischen Status angesehen, operationalisiert als Verbesserung um ≥ 2 Kategorien auf der jeweiligen Originalskala. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Vorteil.

Zusätzlich haben wir noch Sensitivitätsanalysen durchgeführt, zum einen zu den Patienten, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden, und zum anderen zur Progression in die invasive Beatmung oder ECMO. Hier zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Remdesivir, immer bezogen auf die Zulassungspopulation.

Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Beatmungsstatus zur Baseline zeigt sich nur für die Mortalität, aber eben nicht für die anderen patientenrelevanten Endpunkte. Auf dieser Basis haben wir im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen für die komplette Zulassungspopulation abgeleitet.

Abschließend noch ganz kurz zum Thema Umsetzung der zVT und damit einhergehend Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der ersten Welle auf die heutige Situation. Das kann ich, wie angekündigt, sehr kurz machen; denn ich glaube, dass wir hier Konsens haben. Die vom G-BA festgelegte zVT war eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Hier sollten insbesondere medikamentöse Antikoagulanzen, Dexamethason, als auch nicht medikamentöse Therapien, zum Beispiel Sauerstoffbeatmung, berücksichtigt werden. Die zVT ist somit eine patientenindividuelle, symptomatisch orientierte Basistherapie, die komplett patientenindividuell eingesetzt wird. Welche Basistherapie im Einzelfall wie verwendet wurde und ob leitliniengerecht behandelt wurde, können wir nicht bewerten. Das ist aber im Hinblick auf die Umsetzung der zVT nicht wirklich relevant. Denn bei der zVT geht es darum, ob eine entsprechende Basistherapie nach Maßgabe des Arztes erfolgt ist, und das war der Fall. Die Basistherapie wurde in beiden Studienarmen eingesetzt, sodass sich ein potenzieller Effekt immer gleichgerichtet auswirken würde und der relative Unterschied damit gleich bliebe.

Damit einher geht die letzte Frage, die ich ansprechen möchte, nämlich inwieweit die Studiendaten auf den heutigen Versorgungskontext übertragbar sind, da sich die Behandlung von Patienten mit COVID-19 verändert und auch verbessert hat. Das ist grundsätzlich sicher so, allerdings bezieht sich die vermutlich größte Weiterentwicklung auf den Einsatz von Kortikosteroiden und damit nicht unbedingt auf die Population, die hier relevant ist. Die RECOVERY-Studie hat für Dexamethason eindrücklich gezeigt, dass der Effekt von Dexamethason mit der Krankheitsschwere zunimmt. Man sieht in der Studie die größte Sterblichkeitsreduktion bei den invasiv beatmeten Patienten. Das ist jedoch eine Population, für die Remdesivir gar nicht mehr zugelassen ist und die damit nicht Teil der Bewertung ist. Im Umkehrschluss heißt das: Je moderater die Patienten erkrankt sind, desto weniger Einfluss hat die Dexamethason-Behandlung. Vor diesem Hintergrund halten wir einen potenziellen Einfluss auf die hier relevante Patientenpopulation für eher vernachlässigbar. Zudem war Dexamethason schon damals Bestandteil der Basistherapie und ist in den Studien durchaus eingesetzt worden, in den einzelnen Studien jeweils unterschiedlich, aber innerhalb der Studien auf jeden Fall vergleichbar.

Damit wäre ich mit meinen Ausführungen am Ende und bedanke mich sehr für die Aufmerksamkeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dransfeld, für diese Ausführungen. – Ich habe daran anknüpfend an die Kliniker vier Fragen.

Erstens. Aufgrund welcher Parameter wird entschieden, welche Sauerstofftherapie – Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie – ein Patient erhält? Zweitens. Bei welchen Patienten wird in der klinischen Praxis Remdesivir eingesetzt und zu welchem Zeitpunkt? Gibt es Überschneidungen mit der Initiation einer Dexamethason-Therapie? Drittens. Spiegelt die in den Studien eingesetzte Hintergrundtherapie – zum Beispiel Dexamethason – den derzeitigen Versorgungsstandard wider? Viertens. Spielt der Beatmungsstatus – Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie – derzeit bei der Therapieentscheidung für oder gegen Remdesivir eine Rolle?

Das sind meine vier Fragen, die sich auch unmittelbar an die Stellungnahme anschließen, die Frau Dransfeld eben abgegeben hat. Zunächst hat sich Herr Professor Mühlbauer gemeldet. Bitte sehr.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte mich nicht vordrängen; Sie haben die Kliniker angesprochen, und ein solcher bin ich bekannterweise nicht. Ich wollte einen Kommentar zur Interpretation der Studiendaten und zum Heranziehen von Studien direkt im Anschluss an

Frau Dransfeld abgeben, würde das aber gerne zurückstellen, wenn Sie sagen, Sie rufen zunächst die Kliniker auf; denn das ist eine sehr wichtige Frage. Die Leitlinien weltweit sind heterogen, was die Einstellung gegenüber Remdesivir grundsätzlich und zum richtigen Zeitpunkt oder nicht mehr richtigen Zeitpunkt angeht, sodass man da überhaupt keine homogene Antwort erwarten kann. Dementsprechend würde ich zurückgehen und den Klinikern den Vortritt lassen, wenn sie das beantworten wollen. Mein genereller Eindruck aus Gesprächen mit Intensivmedizinern ist, dass Remdesivir tatsächlich nur noch begrenzt, wenn überhaupt eingesetzt wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mühlbauer, ich komme auf Sie zurück, wenn Sie gestatten.

(Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke!)

Ich nehme gern Ihren Vorschlag auf und erteile Herrn Professor Bauer das Wort.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Vielen Dank. – Ich bin als Kliniker angesprochen und darf als Kliniker antworten. Es gibt zwei Therapieprinzipien bei dieser Infektion ohne Hintergrundimmunität. Das eine ist die Reduktion der Viruslast, das andere ist die Begrenzung der Inflammation, die durch diese Infektion verursacht wird. Wir haben versucht, in den Leitlinien einen zeitlichen Zusammenhang herzustellen, eine zeitliche Ordnung. Das heißt, in der frühen Phase kann man versuchen, die Viruslast zu senken, in der späten Phase – nach circa acht Tagen – sollte der dadurch verursachte Schaden durch die Einführung einer antientzündlichen Therapie begrenzt werden; das ist das Kortison.

Ich will versuchen, Ihre erste Frage zu beantworten: Wonach richtet sich High- oder Low-Flow-Sauerstofftherapie? Hierzu gibt es ein Stufenschema. Wir nehmen die periphere Sättigung oder den Gehalt des Sauerstoffs im Blut als Parameter, führen Sauerstoff zu und schauen, ob wir in einen vertretbaren Bereich, zum Beispiel > 92 Prozent Sauerstoffsättigung, kommen, mit einer akzeptablen Atemarbeit, das heißt, der Patient sollte nicht mehr als 30-mal pro Minute ein- und ausatmen. Das bedeutet, die Atemarbeit muss deutlich sinken. Wenn das nicht erreicht wird, wird die nächste Stufe eingeführt, zum Beispiel High-Flow-Sauerstofftherapie. Das ist in Deutschland auch nach der Einführung der Leitlinien relativ schlecht standardisiert. Es gibt dafür aber ein Schema.

Wir setzen Remdesivir sehr früh im Krankheitsverlauf bei Patienten ein, die sauerstoffpflichtig und krankenhauspflchtig sind, um außerhalb der Intensivstation dieses Medikament zu platzieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Kann ich auch einen Kommentar von anderen Klinikern hören? – Frau Professor Lilienfeld-Toal, bitte schön.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Vielen Dank. – Ich würde an das anknüpfen, was Professor Bauer gesagt hat. In der Tat haben die Therapieoptionen zwei unterschiedliche Zielrichtungen, einmal die Viruselimination und einmal die Begrenzung der Inflammation. Die Viruselimination soll möglichst früh erfolgen. Das heißt, es ist vor allem in der klinischen Praxis ein Kollektiv, von dem man erwartet, dass es möglicherweise einen schwereren Verlauf hat. Das spiegelt sich ein bisschen in den spezifischeren Leitlinien wider. In der DGHO-Leitlinie zum Beispiel wird Menschen mit einer Krebserkrankung Remdesivir relativ klar empfohlen, weil wir wissen, dass das eine Gruppe ist, die einen schwereren Verlauf entwickelt und deswegen das Ziel, das Virus zu eliminieren, relativ hochrangig ist. Wie ich es erlebe, wird eine solche Abwägung in der Praxis gemacht, es wird individuell geschaut: Ist das ein Patient oder eine Patientin mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf oder nicht? Entsprechend wird Remdesivir eingesetzt, und zwar vor der Intensivstation. Das ist in der Praxis meines Erachtens komplett angekommen.

Dexamethason hingegen wird nach meinem Erleben – ich weiß nicht, wie Herr Bauer das sieht; ich könnte mir aber vorstellen, dass er es unterstützt – breiter eingesetzt, weil die Effektivität langfristig überzeugender zu sein scheint und es einfacher einzusetzen ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor von Lilienfeld-Toal. – Frau Bickel von der KBV hat sich gemeldet.

Frau Bickel: Ich hätte eine Rückfrage. Gibt es die Subgruppenunterteilung nach Low-Flow oder High-Flow aufgrund des Sauerstoffgehalts? Ich könnte mir eher vorstellen, dass es etwas mit der Schwere der Erkrankung zu tun hat, warum sich der Effekt bei den High-Flow-Patienten nicht mehr zeigt. Wie erklären Sie sich, dass es die unterschiedlichen Ergebnisse in den Studien gab?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bauer hat sich dazu gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Die Schwere der Erkrankung ist ein Kontinuum. Das heißt, wenn die Patienten sehr spät im Infektionsverlauf kommen, sind sie bei Aufnahme vielleicht schon High-Flow-pflichtig. Dann hat man bereits eine schwerere Erkrankung. Wie die Kollegin Lilienfeld-Toal das gerade geschildert hat: Der entscheidende Punkt für den Einsatz von Remdesivir ist dann, wenn die Patienten noch nicht schwer krank sind, das heißt in einem frühen Stadium der Erkrankung. Das heißt, wir können es nur im Krankenhaus geben, und wir haben die Variable, wann die Patienten ins Krankenhaus kommen, nicht in der Hand. Das heißt, wir müssen jedes Mal, wenn jemand kommt, außerhalb der Intensivstation eine Abschätzung machen. Prinzipiell ist High-Flow, wenn er korrekt angewendet wird und nicht gleich bei Patienten, die ihn vielleicht gar nicht benötigen, aus meiner Sicht ein Maß für die Schwere der Erkrankung und damit auch für die zeitlich fortgeschrittene Infektion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt hat sich Herr Blindzellner vom GKV-Spitzenverband gemeldet. Bitte schön.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zu den beiden Komplexen von Herrn Bauer und Frau von Lilienfeld-Toal. Es geht um den Einsatz von Dexamethason. Frau von Lilienfeld hat gesagt, es wird tendenziell früher eingesetzt. Könnten Sie das etwas konkreter sagen? Wo würden Sie zum Beispiel hinsichtlich Sauerstoffsättigung oder Erkrankungsschwere die Grenze sehen: Da sollte man, und dort sollte man noch nicht Dexamethason einsetzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau von Lilienfeld.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Dann bin ich missverstanden worden. Ich wollte nicht sagen, dass Dexamethason in dem Sinne früher eingesetzt wird als Remdesivir in der klinischen Praxis, sehr wohl aber breiter, dass mehr Menschen Dexamethason erhalten, wenn die klinisch betreuenden Kollegen der Auffassung sind, dies ist ein Patient mit einer moderaten COVID-19-Pneumonie, also einer wirklichen Sauerstoffpflichtigkeit bis hin zu High-Flow. Der stärkste Effekt war wirklich bei den Beatmeten. Das heißt, das zieht sich weiter hin in die Intensivstation. Die Population ist einfach deutlich größer. Bei Patienten und Patientinnen, bei denen klinisch tätige Ärzte abschätzen, dass das Risiko für einen schweren Verlauf in Richtung Intensivstation nicht besonders groß ist, etwa aufgrund der beiliegenden Komorbiditäten, wird Dexamethason dennoch einfacher verabreicht als zum Beispiel Remdesivir. Remdesivir wird eher zurückgehalten unter der Abschätzung: In diesem Einzelfall ist der Effekt nicht ganz so groß. Das heißt: nicht früher, sondern breiter.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Blindzellner, ist damit Ihre Frage beantwortet?

(Herr Blindzellner: Ja!)

– Okay. – Dann würde ich Frau Nink vom IQWiG bitten.

Frau Nink: Ich wollte an die Dinge anschließen, die zu den Subgruppenanalysen gesagt wurden. Es wurde schon sehr deutlich, dass High-Flow und Low-Flow zwischen dem Schweregrad der Erkrankung unterscheidet. Wir haben diese Unterscheidung nicht nur gemacht, weil wir den starken Subgruppeneffekt für den Endpunkt Mortalität gesehen haben, sondern auch aus inhaltlichen Überlegungen, nämlich dass wir wissen, dass die Versorgung mit Kortikosteroiden in der High-Flow-Gruppe eine sehr viel größere Rolle spielt als in der Low-

Flow-Gruppe. Das ist aus den verschiedenen Argumenten noch einmal deutlich geworden: zum einen, dass wir in diesen beiden Gruppen unterschiedliche Krankheitsstadien betrachten und dass der Einsatz der Kortikosteroide in den beiden Gruppen eine unterschiedliche Rolle spielt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Nink. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: An das anknüpfend, was Frau Nink gerade sagte: Würden Sie Dexamethason in der Population, die eigentlich für Low-Flow infrage kommt, einsetzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich Frau Professor Slevogt gemeldet.

Frau Prof. Dr. Slevogt (DGP): Mir ist ganz wichtig, zu sagen, dass die Dexamethason-Applikation wirklich an den Sauerstoff gebunden ist. Das heißt, Dexamethason hat laut RECOVERY nur einen Effekt, wenn die Patienten sauerstoffpflichtig sind, nicht davor, wenn sie es noch nicht sind. Herr Professor Bauer hat ausgeführt, dass Remdesivir in die Phase davor fällt. Diametral entgegen ist die Schwierigkeit, dass Remdesivir nur i. v. appliziert werden kann und das frühe Geben trotzdem mit einem Krankenhausaufenthalt assoziiert ist.

Noch einmal: Dexamethason nur dann, wenn die Patienten sauerstoffpflichtig sind, davor hat es noch keinen zumindest in der Studienlage nachgewiesenen Wert.

(Frau Bickel: Darf ich nachfragen?)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich, Frau Bickel.

Frau Bickel: Aber Low-Flow heißt sauerstoffpflichtig, oder nicht?

Frau Prof. Dr. Slevogt (DGP): Absolut, aber nicht davor. Sauerstoff muss sein. Das ist das, was die Studien, insbesondere die RECOVERY-Studie, gesagt haben.

Frau Bickel: Mir ging es um die Frage, Dexamethason in der Gruppe, die hier einen Zusatznutzen hat, nämlich die, die mit Low-Flow behandelt wurden? Würde man in dieser Gruppe Dexamethason einsetzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet darauf?

Frau Prof. Dr. Slevogt (DGP): Das kann ich gerne übernehmen; Herr Bauer hat sich dazu auch schon geäußert. Der Einsatz von Dexamethason richtet sich nach jedwedem Beginn einer Sauerstoffpflichtigkeit; das bedeutet nicht eine Invasivität. Damit ist auch schon High-Flow-Sauerstofftherapie gesagt. Dann wird es laut RECOVERY-Studie sinnvoll, und das ist die größte Studie. Wenn Sauerstoffpflichtigkeit noch nicht da ist, hat Dexamethason keine Wirksamkeit gezeigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Slevogt. – Dazu noch Herr Professor Bauer.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Die Antwort auf Ihre Frage, Frau Bickel, ist: Ja. Die Population, die hier beschrieben wird, die einen Zusatznutzen hat, sollte heute zu 100 Prozent Dexamethason haben. Das ist ein Hauptkritikpunkt, den wir an der Analyse des IQWiG haben. Denn in den Studien, die hier vorgelegt wurden, aus den Gründen, die am Anfang ausführlicher beschrieben wurden, haben die Patienten nur zu 30 Prozent Dexamethason gehabt. Die entscheidende Frage ist: Ist der Zusatznutzen noch vorhanden, wenn in dieser Population gleichzeitig Kortison gegeben wird? Ist dann der Effekt auf die Mortalität noch nachweisbar? Da hätten wir uns als Fachgesellschaft eine Interaktionanalyse gewünscht. Denn sie hatten dort Patienten, die beides bekommen haben. Sie hätten zumindest statistisch einen Hinweis liefern können, ob die Anwesenheit von Kortison in der Therapie die Effektivität des Remdesivir auf die Mortalität beeinflusst hätte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bauer. – Dazu Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe genau dazu eine Nachfrage, Herr Professor Bauer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf die heterogenen Ergebnisse hingewiesen, die sich einerseits in den beiden Studien ACTT und GS5774 zeigen und andererseits in der Studie CAP-2. Letztere war die Studie, bei der am meisten Dexamethason eingesetzt wurde, ich meine, um die zwei Drittel der Patienten haben das bekommen. Können Sie ausführen, wie Sie die Heterogenität der Ergebnisse im Gesamtüberleben einschätzen bzw. worin Sie die begründet sehen? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bevor ich dazu Herrn Professor Bauer das Wort gebe, würde ich Frau Dransfeld vom pU, die sich gemeldet hat, das Wort erteilen. Bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Herzlichen Dank. – In Beantwortung dessen, was Herr Professor Bauer gerade angeregt hat: Es gibt in der ACTT-1 tatsächlich eine entsprechende Interaktionsanalyse, in der man sich den Kortikosteroidgebrauch angesehen hat. Da zeigt sich, dass der Effekt von Remdesivir erhalten bleibt, wenn man die Kortikosteroide entsprechend herausrechnet. Das ist für die ACTT-1 im Einzelnen gemacht worden und findet sich im Supplement.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dransfeld. – Nun erhält Herr Professor Bauer das Wort, der von Herrn Blindzellner angesprochen worden ist.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Wir finden, dass mit den angewendeten Methoden des IQWiG und den eingereichten Studien, von denen es mittlerweile mehr gibt, ein Zusatznutzen nicht belegbar ist, dass es wesentliche Selektionsschwächen im Bereich der Analysen und der Studien gibt. Das IQWiG hat entschieden – dazu wurde schon gesprochen –, den SOLIDARITY-Trial nicht zu berücksichtigen. Es hat aber die CAP-2-Studie für die Bewertung der Subgruppenanalyse wieder ausgeschlossen, die keinen signifikanten Vorteil für Remdesivir zeigte.

Wir haben zusammen mit der DGHO unter dem Strich letztendlich gebeten, den Zusatznutzen herunterzustufen und zu sagen, dass er aktuell nicht quantifizierbar ist, weil durch die Selektion eine Situation entstanden ist, dass zum Beispiel in dem einen Studienarm alle vier verstorbenen Patienten kein Remdesivir erhalten haben. Man hat durch die Selektion die Sterblichkeit in der Gesamtpopulation von ursprünglich 0,7 Prozent auf 11 Prozent künstlich hinaufgestuft. Das ist eine Studie, die einen ganz erheblichen Ausschlag zur positiven Bewertung des Medikaments gegeben hat. Wir ziehen als Fachgesellschaft und Kliniker den Wert nicht in Zweifel, wir ziehen aktuell nur die Stellungnahme des IQWiG in Zweifel, dass er durch die eingereichten Studien nicht in ausreichendem Maße belegt werden kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bauer. – Ich würde jetzt gerne auf Herrn Professor Mühlbauer zurückkommen, der sich am Anfang gemeldet hat, und ihm das Wort erteilen. Bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich kann tatsächlich Herrn Kollegen Bauer nur zustimmen. Der Verlauf der bisherigen Diskussion hat uns gezeigt, wie heterogen das gesamte Datenbild und die klinische Erfahrung sind. Wir durchmischen – das ist selbstverständlich kein Vorwurf – Subgruppen, die sich aufgrund von Krankheitssymptomatik, zum Beispiel Sauerstoffbedarf oder Atemfrequenz, Atemnotwendigkeit, auszeichnen. Wir subdifferenzieren Subpopulationen, die mit dem Medikament A oder B behandelt wurden, und dann noch früher oder später. Das ganze Ding wird insgesamt sehr heterogen. Ich möchte an das anknüpfen, was Herr Kollege Bauer gesagt hat: dass vor allem ein formales Argument dagegen sprach, die SOLIDARITY-Studie in die Auswertung einzuschließen. Es ist klar, dass sie in vielen Ländern stattgefunden hat, dass sie eine heterogene Versorgungsqualität, was die Basistherapie angeht, beinhaltet. Aber das spielt natürlich auch für die anderen Studien eine Rolle. Die sind auch in internationalen Kontexten und in Ländern durchgeführt worden, wo wir nicht überall von einem identischen Versorgungskontext oder der Qualität ausgehen können.

Dann ist ein wesentliches Argument mit der etwas anderen Unterscheidung des Subkollektivs nach Beatmung respektive Sauerstoffversorgung in der SOLIDARITY-Studie, dass nichtinvasive und invasive Beatmung in einer Gruppe war. Ich weise darauf hin, das sind insgesamt unter 9,0 Prozent, ich glaube, 8,9 Prozent. Dementsprechend wird eine Effektveränderung, wenn wir einen Teil dieser 8,9 Prozent anschauen, auch nicht besonders groß sein. Ich darf an die Mortalitätsdaten erinnern. Da würde ich Frau Dransfeld zustimmen, dass man diese Studie durchaus beachten sollte. Ich komme allerdings zu einem anderen Schluss, mit welchem Ergebnis. Denn ich finde, dass die Mortalitätsdaten – das ist für mich bei einer potenziell tödlichen Erkrankung der patientenrelevante Endpunkt schlechthin – in der SOLIDARITY-Studie tatsächlich enttäuschend sind. Sie sind in der Tendenz numerisch ein bisschen interpretierbar, aber weit weg von statistischer Signifikanz. Dementsprechend halte ich das für insgesamt enttäuschend. Wir waren zumindest indirekt an dem SOLIDARITY-Projekt beteiligt, Deutschland durch die Teilnahme an DISCOVERY, einer Unterstudie des französischen INSERM. Der Data Safety Monitoring Board hat im Januar das Ende der Rekrutierung zu Remdesivir empfohlen. Es war speziell in den Minutes ausgeführt. Wir haben auch eine Subanalyse gemacht: Wäre ein Effekt zu erwarten, wenn wir diese Studie fortsetzen, aber auf Patienten in einem früheren Stadium beschränken? Herr Bauer hat die acht Tage genannt. Die medizinische Welt hat dazugelernt, dass diese Erkrankung in verschiedenen Phasen läuft, die sich mit Sicherheit überschneiden und in sich greifen. In der ersten Woche ist das antivirale Therapieprinzip im Vordergrund zu sehen, weil wir sagen, wir müssen die Viruslast verringern. Später kommen die Entzündungsprozesse in Gang. Da hat man das Gefühl, man rudert mit einem antiviralen therapeutischen Prinzip tatsächlich hinterher. In den Minutes war ganz klar ausgesprochen – wir haben es uns auch angeschaut –: Gibt es eine Tendenz, die uns hoffen lässt, dass bei einer frühen Erkrankungsphase Remdesivir tatsächlich den Patienten nützt? Das wurde ebenfalls negativ beschieden. Somit hat damals die WHO resp. DISCOVERY noch früher beschlossen, Remdesivir als Studienarm einzustellen. Deshalb sollten wir die Studiendaten tatsächlich nicht einfach außer Acht lassen. Sie stellen insgesamt eine viel größere Patientenpopulation dar als in den anderen drei genannten Studien. Ich glaube, es ist über dreimal so viel. Ich würde allen hier Anwesenden zustimmen, wenn die anderen drei Studien so richtig schöne, saubere RCTs wären, wirklich nach Lege-artis-Standard und gut gemacht und ohne Heterogenität. Dann würde ich mitgehen, dann sollte man ein Pandemie-geschuldetes Trial wie SOLIDARITY eher hintanstellen. Aber wenn man genau hinschaut, stellt man fest, die Heterogenität ist in diesen Studien ebenfalls vorhanden. Dann muss man die SOLIDARITY-Studie mit beachten. Die AkdÄ kommt zu dem Schluss, dann mit eher enttäuschendem Ergebnis, was die Mortalitätsreduktion bei einer potenziell tödlichen Erkrankung angeht. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Ergänzend dazu, Herr Dr. Wille.

Herr Prof. Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich habe kaum mehr etwas zu ergänzen. Wir haben lange über die SOLIDARITY-Studie gesprochen. Wir haben nicht so ganz verstehen können, warum die nicht eingeschlossen worden ist, natürlich wegen der Übertragbarkeit, aber das betrifft alle Studien. Für über 90 Prozent der Patienten, die Low-Flow- oder High-Flow-Sauerstofftherapie bekommen haben, lagen Auswertungen vor. Deshalb hatten wir diese Studie einbezogen. Wir sehen es im Grunde auch so, dass die ursprüngliche Nutzenbewertung in der Indikation über diese Behandlungsform hinweg, also einfach nur Sauerstoffzufuhr ohne invasive Beatmung, gemacht werden sollte. Da wären wir natürlich dabei. 91 Prozent der Patienten der SOLIDARITY-Studie hätte man mit auswerten können. Das ist einer der Kritikpunkte, die wir gesehen haben. – Das als Ergänzung zu dem, was Herr Mühlbauer erzählt hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Ich würde dazu Frau Dransfeld vom pU das Wort erteilen.

Frau Dransfeld (Gilead): Vielen Dank. – Hierzu würde ich gerne zwei Aspekte ergänzen. Zum einen geht es um den Charme der Metaanalyse. Wir sprechen jetzt über die Einzelstudien, aber wir haben auch eine Metaanalyse gemacht; auch das IQWiG hat metaanalysiert. Da ist es völlig unbenommen, ob Sie nur die 5774, die ACTT-1 oder die CAP-2 oder ob Sie alle vier Studien metaanalysieren. Sie finden immer einen statistisch signifikanten Vorteil, was die Mortalität angeht. Also unbenommen, ob die SOLIDARITY eingeschlossen wird oder nicht, der Mortalitätsvorteil in der Metaanalyse bleibt.

Der zweite Aspekt, den ich gerne ergänzen würde: Unbenommen, was Herr Professor Mühlbauer sagt, natürlich ist die Mortalität der wichtigste Endpunkt. Dessen ungeachtet gibt es weitere patientenrelevante Endpunkte wie beispielsweise den Teil der genesenen Patienten, wie beispielsweise die Patienten, bei denen sich der klinische Status verbessert hat. Das sind allesamt Daten, wo aus der SOLIDARITY keine Ergebnisse vorlagen und wo die Metaanalysen der verfügbaren Daten unisono und durchweg zeigen, dass sich hier ein Vorteil für Remdesivir zeigt. Wie gesagt, Mortalität ist sicherlich der wichtigste, aber nicht der einzige patientenrelevante Endpunkt. Das Datenset ist da durchaus robust.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dransfeld. – Zu diesem Themenkomplex hatte sich auch Herr Kaiser gemeldet.

Herr Dr. Kaiser: Herr Zahn, vielen Dank. – Zu der SOLIDARITY-Studie sind, glaube ich, zwei oder drei Dinge durcheinandergegangen. Das Problem der SOLIDARITY-Studie für die Auswertung für die vorliegende Nutzenbewertung ist nicht, dass da beatmete Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden sind. Eine Auswertung im Supplement zu der SOLIDARITY-Studie zu der Zulassungspopulation gibt es, nämlich die mit Low- und High-Flow-Sauerstoffbehandlung. Das Problem ist, dass es die Subgruppenanalyse innerhalb dieser Zulassungspopulation nicht gibt. Die Aussage, es sind nur 9 Prozent, die verfälschen den Effekt nicht, ist nicht der Punkt. Der Punkt ist vielmehr, dass die starke Effektmodifikation, die wir durch die führende Zulassungsstudie sehen, in dieser Studie nicht aufgelöst werden kann. Das ist übrigens auch das Problem der RECOVERY-Studie für Dexamethason. Ich verstehe, dass man daraus ableitet, dass die Dexamethason-Behandlung bereits bei bestehender Sauerstofftherapie beginnt. Wenn man sich die Dexamethason-Daten aus der RECOVERY-Studie anschaut, dann sieht man quasi einen Dosis-Wirkungs-Effekt. Man hat möglicherweise sogar – so ist es auch beschrieben – einen negativen Effekt bei den nicht mit Sauerstoff versorgten Patientinnen und Patienten. Man hat einen relativ kleinen, aber vorhandenen Effekt bei denen, die nichtinvasiv beatmet sind, also sauerstoffpflichtig sind. Man hat einen sehr großen Effekt bei denjenigen, die invasiv beatmet sind. Genau bei der Gruppe, die uns hier interessiert, nämlich die nichtinvasiv beatmeten Sauerstoffpflichtigen, gibt es keine Analysen in der Dexamethason-Studie, also in der RECOVERY-Studie, wie der Effekt der Dexamethason-Gabe bei den mit Low-Flow- und High-Flow-Sauerstoffversorgten ist. Das hat eine Korrelation, eine Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung. Auch uns ist klar, dass das an dieser Stelle kein trennscharfes Kriterium ist, aber es ist ein trennscharfes Kriterium für die Effektmodifikation in den Remdesivir-Daten. Es geht nicht allein darum, sind 100 Prozent versorgt oder nicht, sondern die Frage ist: Sind durch die Versorgung von weniger als 100 Prozent die Effekte verfälscht oder nicht? Aus unserer Sicht ist der potenzielle Einfluss einer fehlenden Dexamethason-Versorgung in den Remdesivir-Studien in der High-Flow-Gruppe deutlich größer als in der Low-Flow-Gruppe, weil wir – noch einmal – die Dosis-Wirkungs-Beziehung auch in der RECOVERY-Studie sehen und in dem uns interessierenden Bereich leider diese Trennung nicht haben. Aber das ist natürlich genauso plausibel aus den Daten, dass es auch dort einen entsprechenden Dosis-Wirkungs-Effekt gibt. – Das vielleicht zur Einordnung a) der SOLIDARITY-Studie – das Problem sind nicht ein paar Prozent invasiv Beatmete, sondern die fehlende Subgruppenanalyse der SOLIDARITY-Studie – und b) der RECOVERY-Studie.

Vielleicht noch ein Hinweis, warum das Argument der fehlenden Übertragbarkeit ein sehr wichtiges ist. In dem Stellungnahmeverfahren ist verschiedentlich eine indische Studie

vorgelegt worden. Diese ist erst vor kurzem abgeschlossen, publiziert worden. Die zeigt ebenfalls, bezogen auf Argumentationslinien der Stellungnehmer, kein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Remdesivir. Was man in dieser Studie sieht, ist Folgendes, übrigens im Gegensatz zu allen anderen Studien, wo wir die Daten haben. Hier sieht man, dass sich nicht 70 bis 80 Prozent von denjenigen, die nicht versterben, innerhalb von 28 Tagen erholen, sondern dass sich 70 bis 80 Prozent verschlechtern. Das heißt, sie werden intensivstationspflichtig, die werden teilweise invasiv beatmet, die verschlechtern sich von einer Low- zu einer High-Flow-Sauerstofftherapie. Das heißt, es geht hier nicht nur darum, zu sagen, das ist ein anderes Land, sondern wir sehen hier deutlich unterschiedliche Situationen, was mit diesen Patientinnen und Patienten in der Pandemie passiert, möglicherweise aufgrund der Versorgungssituation. Deswegen kann man solche Studien schlicht und einfach mit unserer Situation nicht vergleichen. Alle Studien, die wir haben, auch die chinesische, zeigen Erholungssituationen von 70 bis 80 Prozent. Das ist etwas ganz anderes als in dieser indischen Studie. Das müsste man für die SOLIDARITY-Studie wissen. Man müsste wissen, wie die Erholungsraten in diesen Ländern gewesen sind. Gerade die indische Studie, die jetzt eingereicht worden ist, verstärkt das Argument, dass die SOLIDARITY-Studie ohne dieses Wissen nicht einfach herangezogen werden kann und so getan werden kann, als wären das auf Deutschland übertragbare Daten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Nun liegen eine ganze Reihe von Wortmeldungen vor. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich würde gerne auf Herrn Professor Bauer zurückkommen. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie trotz der Limitationen einen Zusatznutzen sehen, den Sie aber als nicht quantifizierbar einschätzen?

Zweite Frage. Sie sprachen eben von Patientengruppen, die möglicherweise ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf haben; Sie sprachen von onkologischen Patienten. Gibt es noch weitere Patienten, die Sie mit Remdesivir behandeln würden? Darüber hinaus wird eine gleichzeitige Gabe von Remdesivir und Dexamethason in Erwägung gezogen.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Soll ich darauf direkt antworten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Professor Bauer, das wäre nett.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Wir sehen ein Einsatzgebiet für Remdesivir in der Klinik so lange, bis etwas Besseres kommt. Wenn die Patienten rechtzeitig kommen, das heißt, wenn sie bei stationärer Aufnahme nicht schon invasiv beatmet werden müssen, sondern nur Sauerstoff brauchen und/oder wenn wir Patienten haben, von denen wir erwarten, dass sie einen schweren Verlauf haben. Das heißt, wir wollen dieses Medikament im klinischen Portfolio nicht missen.

Bei der dritten Frage müssen Sie mir kurz helfen, Frau Bickel.

Frau Bickel: Setzen Sie Remdesivir und Dexamethason zusammen ein?

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Von unserem Verständnis her widerspricht sich der gemeinsame Einsatz von Remdesivir und Kortison, außer in einer Übergangsphase. Wenn es eine ideale Welt wäre, dann hätte jeder Patient, der zu uns ins Krankenhaus kommt, auf der Stirn stehen, wann der Krankheitsbeginn war. Wir können uns nur behelfen mit: Wann hat der Patient Fieber bekommen?, und nehmen das als Krankheitsbeginn, addieren acht Tage dazu und sagen, davor überwiegend ein antivirales Medikament, danach überwiegend ein antientzündliches Medikament, zum Beispiel Kortison. Dass zwei oder drei Tage Überlappung möglich sind, ist im klinischen Alltag nicht zu vermeiden, aber den gleichzeitigen Einsatz halte ich von dem Verständnis der Erkrankung her für nicht gerechtfertigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bauer. – Frau Bickel hat noch eine Nachfrage. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Sie sagten gerade, es steht nicht auf der Stirn, wann sich der Patient infiziert hat. Da kam heute Morgen bei uns die Frage auf: Lassen sich diese Ergebnisse auf die δ -Variante übertragen? Denn wie uns bekannt ist, sind die Patienten unter der δ -Variante schneller im Krankenhaus.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bauer.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Erst einmal kenne ich die Daten zur Wirksamkeit von Remdesivir bei der δ -Variante nicht, ich weiß nicht, ob es irgendwelche virologischen Unterschiede gibt. Die Antwort weiß wahrscheinlich der pharmazeutische Unternehmer. Letztendlich ist es von unserem Verständnis her so, dass die Viruslast der δ -Variante sehr schnell sehr viel größer wird und damit wahrscheinlich auch die Inflammation im Körper des Menschen, sodass man das eventuell nach vorne schieben muss. Aber in der Klinik ist es immer so: Da machen sie es nach sechs Tagen. Das wird auch kein Game Changer sein. Ich glaube, jetzt aufgrund der δ -Variante von der Regel „acht Tage, π x Daumen“ abzugehen, werden wir klinisch kaum in Studien beweisen können. Wichtig ist: Zusammen ergibt es keinen Sinn, und es sollte am Anfang antiviral und später antientzündlich behandelt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bauer. – Dazu gibt es eine Nachfrage von Herrn Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Herr Bauer, vielen Dank. Mir ist folgender Punkt aufgefallen. Sie haben beschrieben, dass aus Ihrer Sicht Dexamethason nicht zusammen mit Remdesivir gegeben werden sollte, gar nicht, weil es nicht zusammen gegeben werden darf, sondern einfach, weil die unterschiedlichen Therapiestrategien an unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung ansetzen. Jetzt haben Sie aber auch gesagt, dass aus Ihrer Sicht Dexamethason auf jeden Fall für alle Patienten mit Sauerstoffzufuhr eingesetzt werden sollte. Remdesivir ist nur zugelassen für Patienten mit Sauerstoffzufuhr. Da sehe ich einen Widerspruch. Oder aber Sie beschreiben – das kann ich nachvollziehen –, dass aus medizinischer Sicht Remdesivir schon vor Sauerstoffzufuhr eingesetzt werden sollte, was eine Off-label-Therapie wäre. Ich kann diesen Widerspruch gerade nicht auflösen.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Vielleicht habe ich mich nicht klar und deutlich ausgedrückt. Ein Beispiel: Der Patient kommt ins Krankenhaus, ist sauerstoffpflichtig, und wir fragen: Wann hat das Fieber begonnen? Er sagt: Vor drei Tagen. Dann würde er Remdesivir bis zum Tag 8 bekommen, und wir würden ab Tag 8 mit Kortison beginnen und gegebenenfalls Remdesivir auf fünf Tage beschränken, was zu einer gewissen Überlappung führt.

(Herr Dr. Kaiser: Okay!)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank, Herr Professor Bauer. – Ich würde jetzt Herrn Professor Wörmann das Wort erteilen. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Inzwischen ist eine Reihe von Themen angesprochen worden. Der erste Punkt: Es ist für uns schwierig. Sie haben es vielleicht mitbekommen: Wir diskutieren seit November letzten Jahres über Remdesivir. Anfang dieses Monats ist das im „Cochrane Review“ publiziert worden, der nachdenklich und zurückhaltend ist und ziemlich genau das widerspiegelt, was wir geschrieben haben. Die Situation hat sich geändert, seit die Studien aufgelegt worden sind. Das macht es ein bisschen schwierig, vielleicht auch, was die Methodik und Sie, Herr Kaiser, angeht. Low-Flow und High-Flow – Herr Bauer hat es genau beschrieben – ist eine schematische, für die Interaktion sehr klare Trennung. In der Klinik ist das nicht so deutlich. Das macht es nicht einfacher für die Methodiker, aber es ist genau das, was Herr Bauer soeben sehr schön in der konsekutiven Therapie beschrieben hat.

Ein Punkt, der eben noch erwähnt worden ist und den ich deutlich machen möchte, war: Es geht nicht nur um Sterblichkeit. Es geht auch darum, dass Patienten wieder schneller von COVID genesen sind, sodass andere kritische Krankheiten behandelt werden können. Auch wenn sich das nicht in Mortalität widerspiegelt, ist das ein hoher Wert an sich. Was uns heute intensiv belastet, nämlich die Long-COVID-Patienten, ob wir damit vielleicht weniger

Langzeittoxizität haben, auch das ist noch offen. Die Nachdenklichkeit, die ich heute in der Diskussion erfreulicherweise mitbekomme, wird nicht abgeschlossen sein, auch wenn in das Schema der Nutzenbewertung nicht alles hineinpasst, aber es sind schon andere Endpunkte wichtig als nur die Mortalität. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser, wollten Sie das noch kommentieren?

Herr Dr. Kaiser: Ich kann das von Herrn Wörmann insofern unterstützen, dass aus unserer Sicht natürlich auch mehr als die Mortalität wichtig ist. Deswegen würde sich bei einem Einbezug der SOLIDARITY-Studie – Frau Dransfeld hat das beschrieben –, was ich aus den genannten Gründen sehr kritisch finde, trotzdem aus den vorhandenen Daten der Nachweis einer schnelleren Erholung für die Patientinnen und Patienten mit Low-Flow-Therapie ergeben. Ich teile das, was Herr Wörmann beschrieben hat. Natürlich ist es wichtig, auch für das Gesundheitssystem insgesamt, dass in dieser Situation schnellere Erholung stattfindet, nicht nur eine Reduktion der Sterblichkeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Herr Dr. Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich wollte kurz auf die Sterblichkeit eingehen. Es ist natürlich so, dass die Sterblichkeit nicht der einzige Punkt ist. Allerdings ist die Aussage, dass in allen Metaanalysen unter Remdesivir die Sterblichkeit reduziert worden ist, so nicht richtig. Es gibt mehrere Metaanalysen, die gezeigt haben, dass das nicht der Fall ist.

Kurz zu der indischen Studie, die wir in unserer Stellungnahme erwähnt haben. Wir haben gleichzeitig gesagt, dass die Studie insgesamt überhaupt nicht zu verwerten ist, auch nicht zur Nutzenbewertung. Ich würde genauso sagen, dass sie nicht zu verwerten ist, weil sie methodisch so schlecht ist, was Verläufe von Erkrankungen angeht. Insofern spricht diese kleine monozentrische Studie aus Indien in unseren Augen nicht dafür, dass diese Region einen wesentlichen Effekt auf die Ergebnisse hat.

Ich will auf die ursprüngliche Nutzenbewertung eingehen. In unseren Augen ist es tatsächlich so, dass die Nutzenbewertung für die Gruppe der Patienten mit Sauerstoffbedarf erfolgen sollte. Die Separation nach Low-Flow- und High-Flow-Sauerstofftherapie ist in diesen Studien nicht ausdrücklich erfasst worden. In unseren Augen ist es problematisch, wenn man aus der SOLIDARITY diese Separation für die beiden Patientengruppen nicht durchführen kann, diese Studie komplett unberücksichtigt lässt, obwohl von der Patientenzahl her so viel mehr Daten für diese Patienten vorliegen. Wir sehen auch kritisch, dass sich bei dieser Separation im Grunde zwei eher kleine Studien, die wiederum bei der Mortalität im Widerspruch zu einer dritten stehen, darauf konzentrieren und daraus eine weitreichende Nutzenbewertung erfolgt. Es ist durchaus möglich, dass Remdesivir bei diesen Patienten im frühen Stadium der Erkrankung wirkt, wo es darauf ankommt, antiviral zu wirken. Allerdings gibt es von der SOLIDARITY-Studie kleine Subauswertungen, wo gezeigt werden konnte, dass der virale Status überhaupt nicht beeinflusst wird. Es gibt andere Studien zu Patienten, die noch keinen Sauerstoffbedarf hatten, wonach Remdesivir ebenfalls keinen Einfluss auf die Mortalität hatte. Es hat eine gewisse pathophysiologische Logik, dass es, früh eingesetzt, eine Wirkung haben könnte. Daten dafür gibt es im Grunde nicht. Deshalb würden wir anzweifeln, dass die Unterscheidung Low-Flow- und High-Flow-Therapie so wesentlich ist, zumindest solange wir keine wirklich guten Daten dafür haben. Herr Mühlbauer hat es auch schon gesagt: Dafür reichen die anderen drei Studien, die herangezogen worden sind, von der Methodik her nicht aus, um so weitreichende Aussagen machen zu können. – Das als Ergänzung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Frau Bickel hat sich noch einmal zu Wort gemeldet.

Frau Bickel: Was ich verstanden habe, ist, dass Low-Flow/High-Flow ein Synonym für die Schwere der Erkrankung ist. Wenn man in der SOLIDARITY-Studie diese Differenzierung nicht machen kann, sind auch schwerere Betroffene eingeschlossen, die möglicherweise nicht so

stark davon profitieren. Mir leuchtet schon ein, dass die SOLIDARITY-Studie so nicht ausgewertet werden kann, wenn man die Schweregrade nicht differenzieren kann.

Ich habe eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, was das Long-COVID angeht. Gibt es Daten, wie sich Remdesivir möglicherweise auf die Entwicklung von Long-COVID auswirkt, oder sind da Daten zu erwarten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dransfeld, Sie sind sowieso dran.

Frau Dransfeld (Gilead): Vielen Dank. – Es gibt hierzu noch keine Daten, so wie es insgesamt zu Long-COVID ehrlicherweise wenig Daten gibt. Man kann hypothetisieren, dass, je weniger ausgeprägt oder je milder der Krankheitsverlauf war, das einen positiven Effekt auf Long-COVID hat. Hier würde der patientenrelevante Endpunkt ziehen, dass man die Verbesserung des klinischen Status, weniger Progression hat, aber Daten hierzu gibt es noch nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dransfeld. – Ich habe Herrn Professor Mühlbauer auf der Rednerliste. Kann das sein?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Jawohl, das kann sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich habe versucht, die Themenblöcke zusammenzuführen. Deshalb müssen wir das alles vernünftig abwarten.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich denke, wir sind alle ein bisschen unsicher. Wir haben eine pandemische Situation. Wir haben eine potenziell tödliche Erkrankung. Wir haben manche therapeutischen Fortschritte für bestimmte Phasen gesehen. Wir haben ein ungutes Gefühl, dass Remdesivir als antivirales Prinzip vielleicht einfach darunter leidet, dass es konsequent zu spät eingesetzt wurde. Die Vertreter der Firma Gilead werden sich sicher an das eine oder andere Telefonat schon im letzten Jahr mit mir erinnern, wo ich sagte: Eigentlich müsste man damit in die ambulante Medizin. Wir haben uns Gedanken darüber gemacht, wie man in den Testzentren direkt hintendran eine Station zur Aufklärung über die Studienteilnahme bei definitiv noch nicht hospitalisierungspflichtigen Patienten aufbaut. Das kann noch sein. Die Hypothese ist gerechtfertigt, dass es im niedrigeren Krankheitsstatus tatsächlich günstiger sein könnte. Aber das muss erst einmal gezeigt werden. Wir leben in Zeiten der evidenzbasierten Medizin. Die Begründung, dass wir dieses Medikament schätzen, bis wir etwas Besseres haben, ist nicht so ganz ausreichend, um einen Zusatznutzen in dem Sinne, wie wir hier aufgefordert sind zu entscheiden, wirklich zuzuerkennen. Denn letztendlich ist es nur eine bestimmte Hoffnung, und die basiert mehr oder weniger auf hypothesengenerierenden Studienergebnissen. Ich möchte das Fass mit der Diskussion um die Methodik nicht aufmachen, aber für mich ist das Ganze zu hypothetisch und basiert zu sehr auf Hoffnung und darauf, dass wir im Moment nichts anderes haben. Das reicht für mich nicht aus, um für die AkdÄ einen klaren Zusatznutzen zuzuerkennen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich will klarstellen. Hier ging es um Hoffnungen und Wünsche. Wir haben einen IQWiG-Bericht mit einem Hinweis auf einen zum Teil beträchtlichen Zusatznutzen. Vielleicht eine klare Frage an die Kliniker – das ist uns sehr wichtig –: Wird es auch bei der δ -Variante eingesetzt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielleicht kann, weil sie ohnehin dran ist, Frau Professor Slevogt dazu Auskunft geben.

Frau Prof. Dr. Slevogt (DGP): Ich kann nur in der Hypothese bleiben und sagen: So wie ich die δ -Variante verstehe, macht sie mehr Viruslast. Aber jetzt zu sagen, dass es einen Nutzen gäbe, früh mit Remdesivir einzusteigen, das mündet wie die ganze Diskussion für mich in mindestens eine Studie, die wir brauchen, um das, was wir diskutieren, tatsächlich zu beantworten. Deshalb: theoretisch denkbar, ja, früher Einsatz im Krankenhaus ist möglicherweise schon zu spät. Das ist aber dem geschuldet, dass es nur i. v. geht. Möglicherweise müsste man, wenn

man wirklich Viruslast sehr früh adressieren wollte, das früher geben. Das sind aber nur Hypothesen, die ich habe, die ich mit nichts beweisen kann. Insofern sind sie für diese Diskussion nur ein Gegenargument, dass wir das festlegen können.

Meine eigentliche Meldung bezog sich auf Long-COVID. Ich möchte darauf hinweisen, dass Long-COVID in seiner Pathogenese noch gar nicht verstanden ist, dass auch noch nicht verstanden ist, ob wir es hier wirklich mit einer Viruspersistenz zu tun haben oder nicht. Das müssen wir erst zeigen. Wir wissen von der Klinik, dass leichte sowie schwere Fälle Long-COVID leicht sowie schwer bekommen können. Die Assoziation dazu ist zumindest noch nicht belegt. Deshalb würde ich, wenn ich den Einsatz von Remdesivir mit dem Auftreten von Long-COVID in Verbindung bringen sollte, viele Xe – xxx – dazwischen machen, dass ich erst einmal sage: Diese Assoziation muss zunächst einmal belegt werden. – Das war mir wichtig anzumerken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Slevogt. – Ich würde Frau Professor von Lilienthal-Toal bitten, ihrerseits ihre Stellungnahme dazu abzugeben. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Ich wollte kurz die Frage adressieren: Wird es eingesetzt, ja oder nein? Es wird eingesetzt, differenziert, nicht wie Wasser, nicht unkritisch, sondern in dem Patientenkollektiv, das einen Sauerstoffbedarf hat, hospitalisiert ist und wo sich die behandelnden Ärzte einen Benefit erhoffen. Da ist ein Einsatz gegeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu hatte sich Frau Teupen noch einmal gemeldet.

Frau Teupen: Das hat sich erledigt, weil Frau von Lilienfeld-Toal klar geantwortet hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Genau, das habe ich mir schon gedacht, Frau Teupen. Vielen Dank. – Dann ist Frau Müller von der KBV dran.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Abgrenzung in die andere Richtung. Es wurde viel diskutiert über die Frage: Wie früh wird Remdesivir eingesetzt? Möglicherweise schon vor Sauerstoffpflichtigkeit mit vielen Fragezeichen, weil die Evidenz noch nicht da ist. Meine Frage geht in die andere Richtung und betrifft die hier zugrunde liegenden Studien, die Abgrenzung einer O₂-Pflichtigkeit gegen eine Beatmungspflichtigkeit im Sinne einer invasiven Beatmung. Es wurde zu Beginn der Pandemie zumindest hier in Deutschland oder in vergleichbar entwickelten Ländern, wo die Möglichkeiten überhaupt zur Verfügung standen, relativ rasch invasiv beatmet. Gibt es da eine mögliche Verzerrung bezüglich der Studie, dass möglicherweise Patienten, die heute mit Sauerstoff, aber nicht invasiv beatmet würden, damals noch in der Gruppe waren, die gar nicht erfasst wurde, nämlich bei den invasiv beatmeten Patienten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller, für diese Frage. – Ich würde dazu Frau Dransfeld das Wort erteilen.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich treffe noch nicht ganz den Punkt, den Frau Müller zum Schluss gemacht hat. Ich wollte klarstellen: Patienten, die keinen Sauerstoffbedarf haben, sind derzeit außerhalb der Zulassung. Das entsprechende Zulassungsverfahren läuft. Wir werden im November sehen, was herauskommt. Die Patienten unter invasiver Beatmung und ECMO waren mit der Erstzulassung am 3. Juli tatsächlich zugelassen und sind im Rahmen eines weiteren Reviews durch die EMA im Rahmen einer Variation kurz vor Weihnachten ausgeschlossen worden auf Basis der Daten der ACTT-1. Wir sprechen hier tatsächlich über eine Zulassungspopulation Low-Flow, High-Flow und nichtinvasive Beatmung. – Ich weiß, das trifft Ihren Punkt nicht ganz, Frau Müller. Ich wollte nur klarstellen, was genau die Zulassungspopulation aktuell ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, reicht Ihnen die Beantwortung Ihrer Frage?

Frau Dr. Müller: Nicht ganz. Ich habe darauf abgehoben, dass in der Evidenz, die hier betrachtet wurde, zumindest in europäischen Ländern früher invasiv beatmet wurde, möglicherweise weil das am Anfang der Pandemie einfach gemacht wurde, und zwar aus verschiedenen Gründen; darauf will ich nicht eingehen. Somit lag die Grenze zwischen einer reinen Sauerstoffpflichtigkeit und der Pflicht zur invasiven Beatmung in den Studien weiter vorne, als es heute der Fall ist. Heute bemüht man sich meiner Kenntnis nach, die invasive Beatmung möglichst spät einzusetzen. Die Frage ist, ob die Studien in dieser Hinsicht – in anderer Hinsicht wurde es schon diskutiert, Zusatztherapie usw. – möglicherweise nicht ganz die heutige Realität zumindest hier in Deutschland abbilden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Dazu hat sich Herr Professor Bauer gemeldet.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Liebe Frau Müller, ich befürchte, dass diese sehr unglücklich geführte Diskussion um Beatmung, invasiv oder nichtinvasiv, in der Klinik nicht so präzise ist, wie man sich das vorstellt. Was Sie suggerieren, ist, dass wir aktuell bei einer gleichen Konstellation weniger häufig invasiv beatmen, also etwas zurückhaltender sind. Das ist ein sehr schwer zu operationalisierender Parameter. Selbst in unserer Klinik, wenn wir fünf diensthabende Ärzte in fünf verschiedenen Wochen haben, ist der Intubationszeitpunkt immer noch nicht operationalisiert. Der eine würde sagen: Der schafft das bis Montag noch, dann wird er besser, und wird nicht intubiert. Wir werden es auch in prospektiv geplanten Studien nicht schaffen, eine definitive Intubationsanordnung zu treffen, weil das individuell sehr unterschiedlich gehandhabt wird. Der Effekt, den Sie vermuten, dass aktuell vielleicht weniger invasiv beatmete Patienten Remdesivir bekommen hätten, ist, wie ich glaube, statistisch gering einzuschätzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich glaube, damit ist Ihre Frage näherungsweise beantwortet, Frau Müller, oder ist das nicht so?

(Frau Dr. Müller: Ja, danke schön!)

– Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann schließe ich diese sehr interessante Diskussion nach einer Stunde und 17 Minuten und würde dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, die Diskussion aus seiner Sicht zusammenzufassen. Macht das wieder Herr Kandlbinder?

Frau Dransfeld: (Gilead): Das würde ich übernehmen, Herr Zahn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dransfeld, dann haben Sie das Wort.

Frau Dransfeld (Gilead): Ganz herzlichen Dank nicht nur für das Wort, sondern auch für die wie erwartet kontroverse Diskussion. Ich denke, das ist wahrscheinlich eines der am kontroversesten diskutierten Arzneimittel. Mir ist zu Beginn der Zusammenfassung ein Punkt ganz wichtig. Es ist mehrfach gesagt worden, es haben sich kontroverse Ergebnisse gezeigt; es wurde der aktuell veröffentlichte „Cochrane Review“ genannt. In der Regel ist es so, dass tatsächlich viele Metaanalysen immer die Studienpopulationen betrachtet haben und nicht die Zulassungspopulationen. Wenn man sich die Effektschätzer anschaut, stellt man fest: Sie waren immer auf der richtigen Seite. Daran kranken nicht die Metaanalysen methodisch, sondern daran krankt die Übertragbarkeit. Denn wir haben bis dahin noch keine Betrachtung der Zulassungspopulation. Die Betrachtung der Zulassungspopulation haben wir jetzt in diesem Verfahren, und zwar auch, was die aktuelle Zulassungspopulation angeht. Ich habe es eben in der Antwort auf Frau Müller schon kurz skizziert. Zu Beginn wurde Remdesivir auch für die invasiv beatmeten und ECMO-Patienten zugelassen und eingesetzt. Dann hat sich herausgestellt, es funktioniert da nicht. Dann ist die Zulassung zurückgenommen worden. Das heißt, wir haben heute eine Population, die relativ gut eingrenzt, wo das Produkt funktioniert. Hier noch einmal zusammengefasst die Daten: Wir sehen tatsächlich Vorteile in der Metaanalyse bei der Mortalität, und zwar völlig unabhängig davon, ob man SOLIDARITY einschließen möchte oder nicht.

Erwähnen möchte ich die weiteren patientenrelevanten Endpunkte. Zum einen ist das der Anteil der genesenen Patienten. Auch hier sehen wir konsistente Vorteile. Dann sehen wir Vorteile bei der Verbesserung des klinischen Status. Es ist vorhin genannt worden: Mortalität ist natürlich wichtig, aber es ist auch wichtig, dass wir Menschen aus dem Krankenhaus schneller herauskommen, dass sie schneller gesunden. Auch die Sensitivitätsanalysen zur Entlassung aus dem Krankenhaus und weniger Progression in die invasive, mechanische Beatmung und in die ECMO, auch hier zeigen sich deutliche Vorteile. Ich möchte nochmals betonen: Wir sprechen hier in dieser aktuellen Bewertung, in den aktuellen Analysen über die tatsächliche Zulassungspopulation.

Ich glaube, es ist absolut unstrittig, dass Remdesivir so früh wie möglich eingesetzt werden sollte. Die Reduktion der Viruslast ist in der frühen Phase der Erkrankung sicher wichtig, um die Progression in die Hyperinflammation zu verhindern. Deswegen ist der große Vorteil von der biologischen Plausibilität her in der Low-Flow-Population durchaus nachzuvollziehen. Die Frage ist: Wie früh muss früh sein, und wann genau ist es zu spät? Diese Frage werden wir mit den vorliegenden Daten leider nicht beantworten können. Aber für die frühe Population zeigen die Daten sehr deutlich, dass da ein großer Nutzen besteht. – Damit möchte ich schließen und mich noch einmal ganz herzlich bedanken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dransfeld. Sie können sicher sein, dass das, was hier besprochen worden ist, in die weitere Diskussion des Unterausschusses vollständig einfließt. Ich möchte mich bei allen Teilnehmern für diese sehr interessante und wichtige Diskussion bedanken. Das gilt insbesondere für die Kliniker und die AkdÄ.

Ich schließe damit diese Anhörung. Vielen Dank, einen schönen Tag und eine schöne Woche!
Schluss der Anhörung: 12:21 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-180 Remdesivir

Stand: Juli 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Remdesivir

Behandlung der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID 19)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Remdesivir N.N. Veklury	Behandlung der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID 19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung.
	Es ist kein Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-180 (Remdesivir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews	5
3.4 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	56
Referenzen	59

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ECMO	Extracorporeal Mechanical Oxygenation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HFNC	High-Flow Nasal Cannula
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive Care Unit
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MAGICapp	Making GRADE the Irresistible Choice
MD	Mean Difference
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIPPV	Non-Invasive Positive Pressure Ventilation
NMBA	Neuromuscular blocking agents
OR	Odds Ratio
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
Pplat	Plateau pressures
RCT	Randomized Controlled Trial
ROBINS-I	Risk of Bias Instrument for Non-randomized Studies – of Interventions
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SpO ₂	percentage of oxyhemoglobin saturation
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Patienten mit SARS – CoV 2 Infektion symptomatisch mit Pneumonie, +/- Beatmung sowie +/- Sauerstoffgabe.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19 durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1425 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es sind bislang keine medikamentösen Therapien in dieser Indikation zugelassen. Dargestellt wird der Systematische Review von Liu et al., 2020, der die Evidenz aus den zitierten RCTs der Leitlinien darstellt.

Liu W et al., 2020 [7].

Siehe auch: Chodhury MS et al., 2020 [2]; Das S et al., 2020 [3]; Ford N et al., 2020 [4]; Hernandez AV et al., 2020 [5]; Rodrigo C et al, 2020 [9]; Sarma P et al., 2020 [10]; Singh AK et al., 2020 [11]; Zhong H et al, 2020 [13];

Efficacy and safety of antiviral treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19) from evidence in studies of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We provide a systematic review conducted to support a clinical practice guideline that offers recommendations to address currently used antiviral treatments for COVID-19.

Methodik

Population:

- Patients enrolled in the trial had a diagnosis of COVID-19, SARS, Middle East respiratory syndrome (MERS) or other acute respiratory infectious diseases

Intervention/Komparator:

- Favipiravir vs. umifenovir
- Hydroxychloroquine vs. no hydroxychloroquine
- Hydroxychloroquine + interferon vs. interferon
- Lopinavir/ritonavir vs. no lopinavir/ritonavir
- Umifenovir versus no umifenovir

Endpunkte:

- Mortality, mechanical ventilation and length of stay in the intensive care unit (ICU) were assessed only for the population of patients with severe illness, whereas we assessed rate of disease progression and symptom-based outcomes for only the nonsevere population.

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed and 3 Chinese databases (China National Knowledge Infrastructure [CNKI], Wanfang and SinoMed) through Apr. 19, 2020, and medRxiv and Chinaxiv preprints through Apr. 27, 2020. We also searched another Chinese database (Chongqing VIP Information) through Apr. 30, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias for each study were assessed using a modification of the Cochrane criteria for RCTs
- Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach informed the assessment of quality of evidence for each of our outcomes

Table 1: Definitions of quality of evidence¹³

Quality	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Ergebnisse

Es werden nur die Ergebnisse der eingeschlossenen RCTs mit Covid 19-Patienten (n=6) dargestellt!

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 Studies (7 RCTs: 6 RCTs for Covid-19, 1 RCT for Influenza with unspecified severity)

Charakteristika der Population:

Abbildung 1: Characteristics of the 6 RCTs for COVID-19

Reference	Dosage and administration		Study design	Country	Participant population	No. of participants	Age, mean \pm SD*	Percentage of population who were male	Percentage of population with severe disease
	Study intervention	Antiviral agent comparison							
Favipiravir versus umifenovir									
Chen et al., 2020 ¹⁵ ‡	Favipiravir 1600 mg po b.i.d. on day 1 and 600 mg po b.i.d. for 7–10 d§	Umifenovir (200 mg) po t.i.d. for 7–10 d	RCT	China	COVID-19 with mixed severity	236	NR	46.6	11.4
Hydroxychloroquine versus no hydroxychloroquine									
Chen et al., 2020 ¹⁷ ‡	Hydroxychloroquine (200 mg) po b.i.d. for 5 d	No hydroxychloroquine	RCT	China	Nonsevere COVID-19	62	44.7 \pm 15.3	46.8	0
Tang et al., 2020 ¹⁸ ‡	Hydroxychloroquine: loading dose of 1200 mg daily for 3 d followed by a maintenance dose of 800 mg daily for remaining treatment days (total treatment duration: 2 wk for patients with mild/moderate disease or 3 wk for patients with severe disease)	No hydroxychloroquine	RCT	China	COVID-19 with mixed severity	150	46.1 \pm 14.7	54.7	1.3
Hydroxychloroquine plus interferon versus interferon alone									
Chen et al., 2020 ²¹	Hydroxychloroquine (400 mg) po daily for 5 d plus interferon- α by aerosol inhalation (80.0% of patients used umifenovir)	Interferon- α by aerosol inhalation (66.7% of patients used umifenovir and 13.3% used lopinavir/ritonavir)	RCT	China	Nonsevere COVID-19	30	48.6 \pm 4.1	70.0	0
Lopinavir/ritonavir versus no lopinavir/ritonavir									
Cao et al., 2020 ²⁶	Lopinavir/ritonavir (400/100 mg) po b.i.d. for 14 d	No lopinavir/ritonavir	RCT	China	Severe COVID-19	199	58.0 (49.0–68.0)†	60.3	100.0
Lopinavir/ritonavir versus no lopinavir/ritonavir, umifenovir versus no umifenovir									
Li et al., 2020 ²⁸ ‡	A: lopinavir/ritonavir (200 mg/50 mg) 500 mg po q.12h for 7–14 d B: umifenovir (200 mg) po t.i.d. for 7–14 d	No lopinavir/ritonavir or umifenovir	RCT	China	Nonsevere COVID-19	44	49.4 \pm 14.9	47.7	0

Note: b.i.d. = twice a day, COVID-19 = coronavirus disease 2019, im = intramuscular, IQR = interquartile range, MERS = Middle East respiratory syndrome, NR = not reported, po = by mouth, q.6h = every 6 hours, q.8h = every 8 hours, q.12h = every 12 hours, RCT = randomized controlled trial, SARS = severe acute respiratory syndrome, sc = subcutaneous, SD = standard deviation, t.i.d. = 3 times per day.
 *Unless stated otherwise.
 †Median (IQR).
 ‡Preprint.
 §The course of treatment in both groups was 7–10 days. If necessary, the treatment time could have been extended to 10 days according to the judgment of researchers.
 ¶Mean (range).
 **Only 155 of 183 participants received this treatment regimen; the other 28 patients received several lower-dose treatment regimens.
 ††Calculated from the baseline characteristic, admission oxygen saturation < 95%.

Qualität der Studien:

Abbildung 2: Risk-of-bias assessment for included randomized controlled trials.

(Note: References 15, 17, 18 and 28 are preprints.)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cao et al., 2020 ²⁶	+	+	-	-	+	+	+
Chen et al., 2020 ¹⁵	+	-	-	-	-	-	-
Chen et al., 2020 ²¹	+	-	-	-	+	-	+
Chen et al., 2020 ¹⁷	+	+	-	+	+	-	+
Li et al., 2020 ²⁸	+	+	+	+	+	+	+
MDVI, 2015 ¹⁶	+	+	+	+	+	+	+
Tang et al., 2020 ¹⁸	+	+	-	-	+	+	+

Studienergebnisse:

Hydroxychloroquine:

- Three RCTs^{17,18,21} (2 of these RCTs are preprints^{17,18}) that involved 240 patients with nonsevere and 2 patients with severe COVID-19 illness compared treatment with hydroxychloroquine and treatment without hydroxychloroquine, providing very low-quality evidence of minimal effects on viral clearance at day 14 (RR 0.98, 95% CI 0.89 to 1.07), progression from nonsevere to severe illness (RR 0.96, 95% CI 0.10 to 9.66) or clinical recovery at day 7 (RR 1.10, 95% CI 0.44 to 2.77).¹⁷
- Hydroxychloroquine might result in a shorter duration of fever (mean difference [MD] 1 d shorter, 95% CI 0.36 to 1.64 d shorter; very low-quality evidence).
- Safety:
 - Two RCTs^{18,21} (1 of these studies is a preprint¹⁸) that enrolled 178 patients with nonsevere and 2 patients with severe COVID-19 illness reported that no patient had diarrhea in the treatment group without hydroxychloroquine; however, 10.6% (95% CI 4.0% to 17.1%) of patients in the hydroxychloroquine treatment group had diarrhea (low-quality evidence).
 - An RCT that involved 62 patients with nonsevere COVID-19 illness (preprint)¹⁷ reported an incidence of headache or rash in the intervention group of 3.2% (95% CI 0% to 9.4%), with none of these events in the control group.
 - An RCT (preprint)¹⁸ that enrolled 148 patients with nonsevere and 2 with severe COVID-19 reported an incidence of both nausea and blurred vision in 1.4% (95% CI 0% to 4.2%)

of patients and an incidence of vomiting in 2.9% (95% CI 0% to 6.8%); none of these events occurred in the control group. The quality of evidence for headache, rash, nausea, vomiting and blurred vision was very low.

Umifenovir:

- One RCT that enrolled 23 patients with nonsevere COVID-19 illness (preprint)²⁸ provided limited evidence of uncertain effects of treatment using umifenovir on viral clearance at day 14, cough alleviation at day 7, fever at day 7 and progression to severe illness. With additional indirectness, this trial reported even lower-quality evidence for delayed viral clearance in patients with severe COVID-19 illness.
- Safety: no patients in either the treatment or control groups had diarrhea or decreased appetite (very low quality evidence).

Favipiravir:

- One RCT that enrolled 236 patients (preprint)¹⁵ with mixed-severity COVID-19 illness (88.6% were nonsevere) compared favipiravir with umifenovir and reported a possible increase in clinical recovery at day 7 with favipiravir (RR 1.18, 95% CI 0.95 to 1.48, very low-quality evidence).

Lopinavir/ritonavir:

- One RCT that enrolled 199 patients with severe COVID-19 (preprint)²⁶ compared treatment with lopinavir/ritonavir with no lopinavir/ritonavir treatment and reported on mortality, viral clearance at day 14, mechanical ventilation and length of stay in ICU and hospital. Another RCT compared treatment with lopinavir/ritonavir with no lopinavir/ritonavir treatment in 28 patients with nonsevere COVID-19 (preprint)²⁸ and reported on mortality, viral clearance at day 14, cough alleviation at day 7, progression from nonsevere to severe illness and fever at day 7. Because no patients died in the latter RCT, we included only mortality data from the RCT involving patients with severe illness.
- For nonsevere COVID-19 patients, lopinavir/ritonavir may provide little or no reduction in viral clearance at day 14 (RD -0.7%, 95% CI -17.1% to 20.7%, low-quality evidence;²⁶ [preprint]²⁸).
- Safety: One RCT that involved 194 patients with severe COVID-19²⁶ and another RCT that involved 28 patients with nonsevere COVID-19 (preprint)²⁸ reported no diarrhea in their control groups. The incidence of diarrhea in the intervention group was 6.0% (95% CI 1.7% to 10.4%,²⁶ (preprint)²⁸ moderate-quality evidence).
- The RCT with 194 patients²⁶ reported that lopinavir/ritonavir probably increased nausea (MD 9.5%, 95% CI 3.6% to 15.4%) and vomiting (MD 6.3%, 95% CI 1.4% to 11.2%) (both moderate-quality evidence). This study also reported very low-quality evidence that raised the possibility of an increase in stomach ache.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review provides evidence to support COVID-19 guideline recommendations. To date, persuasive evidence of important benefit does not exist for any antiviral treatment, although important benefit has not been excluded for each agent. Owing to the very low risk of death in patients with nonsevere COVID-19, antiviral treatment will not result in important reductions to mortality in these patients. Confident administration of any antiviral treatment requires the conduct of RCTs showing patient-relevant benefits.

Kommentare zum Review

Because remdesivir was unavailable at the time the panel determined the scope of the guideline, we did not include it in our review; however, results for the first randomized controlled trials (RCTs) of remdesivir are now available.

Referenzen:

15. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [preprint]. medRxiv 2020 Apr. 15. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
17. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial [preprint]. medRxiv 2020 Apr. 10. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
18. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial [preprint]. medRxiv 2020 May 7. doi:10.1101/2020.04.10.20060558.
21. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ 2020;49. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
26. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. N Engl J Med 2020;382:1787-99.
28. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI) [preprint]. medRxiv 2020 Apr. 15. doi:10.1101/2020.03.19.20038984.

3.4 Leitlinien

Alhazzani W et al., 2020 [1].

European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine

Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline provides recommendations to support hospital clinicians managing critically ill adults with COVID-19 in the intensive care unit (ICU).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: The Surviving Sepsis Campaign (SSC) COVID-19 subcommittee
- selected panel members in such a way as to obtain a balance of topic expertise, geographic location and, as far as possible, gender.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: The final list of recommendations was developed by panel discussion and consensus; voting on recommendations was not required.;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu: We will have periodic automated electronic searches sent to assigned panel members every week to identify relevant new evidence as it emerges. Accordingly, we will issue further guideline releases in order to update the recommendations, if needed, or formulate new ones.

Recherche/Suchzeitraum:

- we electronically searched major databases, i.e. Cochrane Central and MEDLINE, to identify relevant systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs), observational studies, and case series. These electronic searches were performed looking for studies published in English from inception to March 2020.

LoE

- Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

GoR

- We use the wording “we recommend” for strong recommendations and “we suggest” for suggestions (i.e. weak recommendations). The implications of the recommendation strength are presented in Table 1.

Table 1: Implications of different recommendations to key stakeholders

Recommendation	Meaning	Implications to patients	Implications to clinicians	Implications to policymakers
Strong recommendation or Best practice statement	Must do or Must avoid	Almost all individuals in this situation would want the recommended intervention, and only a small proportion would not want it	Most individuals should receive the recommended course of action	Can be adapted as policy in most situations, including the use as performance indicators
Weak recommendation	Consider doing or Consider avoiding	The majority of individuals in this situation would want the recommended intervention, but many would not	Different choices are likely to be appropriate for different patients, and the recommendation should be tailored to the individual patient's circumstances. Such as patients', family's, or substitute decision maker's values and preferences	Policies will likely be variable

Sonstige methodische Hinweise

- **Using indirect evidence:** Given the recent emergence of COVID-19, we anticipated that there would be a scarcity of direct evidence, and therefore used a predefined algorithm to decide whether indirect evidence could inform a specific question. The SSC COVID-19 panel decided which population to extrapolate evidence from based on the context of the recommendation, and the likelihood of the presence of an effect modifier. Accordingly, we used, as sources of indirect evidence, data on Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), and other coronaviruses; in the same way, we considered, as indirect evidence, published data on supportive care in the ICU from studies on influenza and other respiratory viral infections, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and sepsis.
- **Conflicts of interest:** Dr. Yaseen Arabi is the principal investigator on a clinical trial for lopinavir/ ritonavir and interferon in Middle East respiratory syndrome (MERS) and he was a nonpaid consultant on antiviral active for MERS-coronavirus (CoV) for Gilead Sciences and SAB Biotherapeutics. He is an investigator on REMAP-CAP trial and is a Board Members of the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC).

Recommendations

III. Supportive care

Ventilatory support

23. In adults with COVID-19, we **suggest** starting supplemental oxygen if the peripheral oxygen saturation (SpO₂) is < 92% (weak recommendation, low-quality evidence), and recommend starting supplemental oxygen if SpO₂ is < 90%.

Strong recommendation, moderate quality evidence.

24. In adults with COVID-19 and **acute hypoxemic respiratory failure on oxygen**, we recommend that SpO₂ be maintained no higher than 96%.

Strong recommendation, moderate quality evidence.

25. For adults with COVID-19 and **acute hypoxemic respiratory failure** despite conventional oxygen therapy, we **suggest using** high-flow nasal cannula (HFNC) over conventional oxygen therapy.

Weak recommendation, low-quality evidence.

26. In adults with COVID-19 and **acute hypoxemic respiratory failure**, we **suggest** using HFNC over NIPPV.

Weak recommendation, low-quality evidence.

27. In adults with COVID-19 and **acute hypoxemic respiratory failure**, if HFNC is not available and there is no urgent indication for endotracheal intubation, we **suggest** a trial of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) with close monitoring and short-interval assessment for worsening of respiratory failure.

Weak recommendation, low-quality evidence.

28. **We were not able to make a recommendation** regarding the use of helmet NIPPV compared with mask NIPPV. It is an option, but we are not certain about its safety or efficacy in COVID-19.

29. In adults with COVID-19 receiving NIPPV or HFNC, we **recommend** close monitoring for worsening of respiratory status, and early intubation in a controlled setting if worsening occurs.

Best practice statement.

Invasive Mechanical Ventilation

30. In mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS, we **recommend** using low tidal volume (V_t) ventilation (V_t 4–8 mL/kg of predicted body weight), over higher tidal volumes (V_t > 8 mL/kg).

Strong recommendation, moderate quality evidence.

31. For mechanically ventilated adults with COVID-19 **and ARDS**, we **recommend** targeting plateau pressures (P_{plat}) of < 30 cm H₂O

Strong recommendation, moderate quality evidence.

32. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and moderate to severe ARDS, we **suggest** using a higher positive endexpiratory pressure (PEEP) strategy, over a lower PEEP strategy.

Weak recommendation, low-quality evidence.

Remarks: If using a higher PEEP strategy (i.e. PEEP > 10 cm H₂O), clinicians should monitor patients for barotrauma

33. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS, we **suggest** using a conservative fluid strategy over a liberal fluid strategy.

Weak recommendation, low-quality evidence.

34. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and **moderate to severe ARDS**, we **suggest** prone ventilation for 12–16 h, over no prone ventilation.

Weak recommendation, low-quality evidence.

35. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and moderate to severe ARDS:

35.1. Neuromuscular blocking agents (NMBA), over continuous NMBA infusion, to facilitate protective lung ventilation.

Weak recommendation, low-quality evidence.

35.2. In the event of persistent ventilator dyssynchrony, the need for ongoing deep sedation, prone ventilation, or persistently high plateau pressures, we **suggest** using a continuous NMBA infusion for up to 48 h.

Weak recommendation, low-quality evidence.

36. In mechanically ventilated adults with COVID-19 ARDS, we **recommend against** the routine use of inhaled nitric oxide.

Strong recommendation, low-quality evidence.

37. In mechanically ventilated adults with COVID-19, severe ARDS and hypoxemia despite optimizing ventilation and other rescue strategies, we **suggest** a trial of inhaled pulmonary vasodilator as a rescue therapy; if no rapid improvement in oxygenation is observed, the treatment should be tapered off.

Weak recommendation, low-quality evidence.

38. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and hypoxemia despite optimizing ventilation, we **suggest** using recruitment maneuvers, over not using recruitment maneuvers.

Weak recommendation, low-quality evidence.

39. If recruitment maneuvers are used, we **recommend against** using staircase (incremental PEEP) recruitment maneuvers.

Strong recommendation, low-quality evidence.

40. In mechanically ventilated adults with COVID-19 and refractory hypoxemia despite optimizing ventilation, use of rescue therapies, and proning, we **suggest** using venovenous (VV) extracorporeal mechanical oxygenation (ECMO) if available, or referring the patient to an ECMO center.

Weak recommendation, low-quality evidence.

Remark: Due to the resource-intensive nature of ECMO, and the need for experienced centers and healthcare workers, and infrastructure, ECMO should only be considered in carefully selected patients with COVID-19 and severe ARDS.

IV. COVID-19 therapy

41. In mechanically ventilated adults with COVID-19 and respiratory failure (**without ARDS**), we **suggest against** the routine use of systemic corticosteroids.

Weak recommendation, low-quality evidence.

42. In mechanically ventilated adults with COVID-19 **and ARDS**, we **suggest** using systemic corticosteroids, over not using corticosteroids.

Weak recommendation, low-quality evidence.

Remark: The majority of our panel support a weak recommendation (i.e. suggestion) to use steroids in the sickest patients with COVID-19 and ARDS. However, because of the very low-quality evidence, some experts on the panel preferred not to issue a recommendation until higher quality direct evidence is available.

Rationale

There are no controlled clinical trials on the use of corticosteroids in COVID-19 patients or other coronaviruses. A published, but not peer-reviewed, report of 26 patients with severe COVID-19 reports that the use of methylprednisolone at 1–2 mg/kg/day for 5–7 days was associated with shorter duration of supplemental oxygen use (8.2 days vs. 13.5 days; $p < 0.001$) and improved radiographic findings [142]. Although interesting, we judged these preliminary reports to be an insufficient basis for formulating recommendations, due to the risk of confounding. Therefore, we used indirect evidence from community-acquired pneumonia, ARDS, and other viral infections to inform our recommendation.

There are several RCTs on the use of systemic corticosteroids in hospitalized patients with community-acquired pneumonia, mostly non-ICU patients, some with sepsis or septic shock. A systematic review and meta-analysis of RCTs showed that using corticosteroids may reduce the need for mechanical ventilation (5 RCTs; 1060 patients; RR 0.45, 95% CI 0.26–0.79), ARDS (4 RCTs; 945 patients; RR 0.24, 95% CI 0.10–0.56) and the duration of hospitalization (6 RCTs; 1499 patients; MD – 1.00 day, 95% CI, – 1.79 to – 0.21), but increase the risk of hyperglycemia requiring treatment [143]. However, these trials included different populations, the effect on mortality outcome was unclear, and they used different drugs and dosing regimens. In addition, there are some concerns about corticosteroid use in viral pneumonias. Therefore, the results may not be generalizable to the COVID-19 population.

There are many published observational studies on the use of steroids in viral pneumonias (i.e. influenza virus, coronaviruses, and others), but they are prone to confounding, as sicker patients usually receive corticosteroids.

We updated a recent Cochrane review on the use of corticosteroids in influenza [144] and searched for studies on other coronaviruses. We included a total of 15 cohort studies on influenza and 10 on coronaviruses. Our meta-analysis of adjusted ORs showed an association between corticosteroid use and increased mortality (OR 2.76, 95% CI 2.06–3.69), but the effect in the patients with other coronaviruses was unclear (OR 0.83, 95% CI 0.32–2.17). Also, these studies are limited by significant heterogeneity. We found significant homogeneity between observational studies on the use of corticosteroids in ARDS caused by coronaviruses and in general viral ARDS ($I^2 = 82\%$ and 77% respectively). Furthermore, in both cases, the summary statistic tended toward harm with the use of steroids.

We updated a recent Cochrane review [145] and identified an additional RCT [146] dealing with ARDS. Overall, we included 7 RCTs enrolling 851 patients with ARDS. The use of corticosteroids reduced mortality (RR 0.75, 95% CI 0.59–0.95) and duration of mechanical ventilation (MD – 4.93 days, 95% CI – 7.81 to – 2.06). However, these trials were not focused on viral ARDS, which limits the generalizability of their results to COVID-19 patients. In addition, we reviewed observational studies on corticosteroid use in viral ARDS, and identified 4 cohort studies. Although the point estimate showed increased mortality, the CI included substantial harm and benefit (OR 1.40, 95% CI 0.76–2.57). In a recent RCT (INTEREST trial), the use of recombinant interferon β 1b (rIFN β 1ba) did not reduce mortality in ARDS patients, but in the subgroup of patients receiving corticosteroids, rIFN β 1ba use was associated with increased mortality (OR, 2.53, 95% CI 1.12–5.72) [147]. The only direct evidence comes from a retrospective cohort study of 201 patients with COVID-19 pneumonia. This study showed an association between corticosteroid use and lower mortality in patients with COVID-19 and ARDS (HR 0.38, 95% CI 0.20–0.72). However, the estimate was not adjusted for confounding factors [148].

The effect of corticosteroids in COVID-19 patients with sepsis or septic shock may be different. Recent systematic reviews and meta-analyses of RCTs in sepsis showed small improvements in mortality and faster resolution of shock with corticosteroid use, compared with not using corticosteroids [63, 149, 150] (see the previous section on hemodynamic support).

It is widely recognized that corticosteroids have a range of adverse effects. In viral pneumonia in the ICU, several studies showed increase in viral shedding with corticosteroid use [151–153], potentially indicating viral replication, but the clinical implication of increased viral shedding is uncertain.

Considering the above, the panel issued a suggestion against the routine use of systemic corticosteroids for respiratory failure in COVID-19, and a suggestion to use corticosteroids in the sicker population of COVID-19 with ARDS. If clinicians use corticosteroids in ARDS, they should use lower dosing and shorter treatment courses.

Referenzen:

- 63. Rygard SL et al. (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44:1003–1016
- 142. Wang Y et al., (2020) Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv: 2020.2003.2006.20032342
- 143. Siemieniuk RA, et al. (2015) Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 163:519–528
- 144. Lansbury L, et al. (2019) Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD010406
- 145. Lewis SR et al. (2019) Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD004477
- 146. Villar J et al., (2020) Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 8:267–276

147. Ranieri VM, et al. (2020) Effect of Intravenous Interferon beta-1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. JAMA.
148. Wu C et al. (2020) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan. JAMA Intern Med, China.
149. Rochwerg B, et al. (2018) Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 46:1411–1420
150. Lian XJ et al. (2019) Reevaluating the role of corticosteroids in septic shock: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Biomed Res Int 2019:3175047
151. Arabi YM et al. (2018) Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med 197:757–767
152. Hui DS (2018) Systemic corticosteroid therapy may delay viral clearance in patients with middle east respiratory syndrome coronavirus infection. Am J Respir Crit Care Med 197:700–701
153. Lee N, et al. (2004) Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol 31:304–309

Recommendation

43. In mechanically ventilated patients with COVID-19 and respiratory failure, we **suggest** using empiric antimicrobials/antibacterial agents, over no antimicrobials.

Weak recommendation, low-quality evidence.

Remark: if the treating team initiates empiric antimicrobials, they should assess for de-escalation daily, and re-evaluate the duration of therapy and spectrum of coverage based on the microbiology results and the patient's clinical status.

Rationale

There are no controlled clinical trials evaluating the use of empiric antimicrobials in COVID-19 patients or other coronaviruses. This recommendation is therefore based upon extrapolation of data from other viral pneumonias, particularly influenza [154]. Identifying bacterial coinfection or superinfection in patients with COVID-19 is challenging, as the symptoms may be similar to those of the underlying viral infection. The diagnostic difficulty is reflected in high rates of intravenous antibiotics administered in Wuhan: 53% with non-severe disease and > 90% of patients admitted to hospital or the ICU [1, 42, 43]. Data on the prevalence of bacterial superinfection in patients with COVID-19 are limited, as in larger case studies clinicians were often too overwhelmed to systematically obtain high-quality samples [1].

In critically ill patients with MERS, 18% had bacterial and 5% viral co-infections [155]. Co-infection with *Staphylococcus aureus* is common with influenza pneumonia and can be especially virulent [154]. Recent clinical practice guidelines recommend initiating empiric antibacterial therapy in adults with community-acquired pneumonia who test positive for influenza [154]. Data

from critically ill patients demonstrate secondary infection in about 11% of cases, although the numbers are small. Isolated organisms included gram-negative organisms such as *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *S. marcescens*. On the basis of these limited data it is difficult to determine patterns of superinfection, including the risk of *S. aureus* infection, commonly seen in influenza.

In patients with COVID-19 and hypoxic respiratory failure requiring mechanical ventilation, the panel suggests empiric antimicrobial treatment, on the basis that superinfection is reasonably common in this population and may lead to a substantial increase in mortality, as in pandemic influenza [156–158]. Therefore, critically ill patients with suspected or confirmed COVID-19 should be treated with empiric antimicrobial therapy in accordance with the clinical syndrome (e.g. community-acquired or hospital-acquired pneumonia). Secondary infections occur in patients with COVID-19, but the incidence is unknown given the very limited data [159]. These infections should be treated according to clinical and microbiological data.

Referenzen:

1. Guan et al. (2020) Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med.
42. Yang X, et al. (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med.
43. Wang D et al. (2020) Clinical characteristics of 138 Hospitalized patients With 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 45:50.
154. Uyeki TM, et al. (2019) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. Clin Inf Dis 68:895–902
155. Arabi YM, et al. (2017) Critically ill patients with the middle east respiratory syndrome: a multicenter retrospective cohort study. Crit Care Med 45:1683–1695
156. Rice TW et al. (2012) Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. Crit Care Med 40:1487–1498
157. Shieh WJ, et al. (2010) 2009 Pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. Am J Pathol 177:166–175
158. McCullers JA (2013) Do specific virus-bacteria pairings drive clinical outcomes of pneumonia? Clin Microbiol Infect 19:113–118

159. Rodriguez-Morales AJ, et al. (2020) Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Inf Dis* 45:50

Recommendation

44. For critically ill adults with COVID-19 who develop fever, we **suggest** using acetaminophen/paracetamol for temperature control, over no treatment.

Weak recommendation, low-quality evidence.

Rationale

The majority of patients with COVID-19 develop fever during hospitalization (92% of those with severe disease). In the largest report from China, the median temperature across 1099 patients was 38.3 °C (IQR 37.8–38.9) [1]. Data from critically ill patients in general are available. We reviewed the literature and identified 12 RCTs (1785 patients) that examined the effect of fever control in the critically ill population, excluding neurological indication for temperature control [160–171]; active temperature management (pharmacologic or non-pharmacologic) did not reduce the risk of death (RR 1.03, 95% CI 0.81–1.31), ICU length of stay (MD – 0.07 days, 95% CI – 0.70–0.56), but it was effective in reducing body temperature (MD – 0.36 °C, 95% CI – 0.42 lower to – 0.29). Given the safety of acetaminophen and lack of harm in the body of evidence, increasing patient comfort through fever management maybe important. Therefore, we issued a suggestion for clinicians to consider using pharmacologic agents for controlling fever in COVID-19 patients.

The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs to treat fever in patients with COVID-19 continues to be debated. Until more evidence is available, we suggest using acetaminophen/paracetamol to treat fever.

Referenzen:

1. Guan WJ et al. (2020) Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*.

Recommendation

45. In critically ill adults with COVID-19, we **suggest against** the routine use of standard intravenous immunoglobulins (IVIG).

Weak recommendation, low-quality evidence.

Rationale

The use of intravenous immunoglobulin (IVIG) has been reported in several series of COVID-19 patients, but no efficacy data are available [172]. In the absence of adequate titers of neutralizing antibodies, standard intravenous immunoglobulin is unlikely to have a biologic effect in COVID-19. While IVIG may have immunomodulatory actions, its use can, rarely, also be associated with an increased risk of serious adverse events including anaphylactic reactions, aseptic meningitis, renal failure, thromboembolism, hemolytic reactions, transfusion-related lung injury, and other late reactions [173]. Preparations of anti-SARS-CoV-2 polyclonal or monoclonal antibodies are being developed. However, data from recent trials on the use of antibody-based therapies (immune plasma, hyperimmune globulin, monoclonal antibody to hemagglutinin stalk [173] in hospitalized seasonal influenza patients did not demonstrate improvement in outcomes [174–176].

Referenzen:

172. Wu J et al. (2020) Clinical characteristics of imported cases of COVID-19 in Jiangsu Province: a multicenter descriptive study. *Clin Inf Dis*.

173. Stiehm ER (2013) Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 27:171–178

174. Davey RT Jr et al. (2019) Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 7:951–963

175. Beigel JH et al. (2019) Advances in respiratory virus therapeutics: a meeting report from the 6th isiv antiviral group conference. *Antiviral Res* 167:45–67

176. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG (2020) Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med* 46:315–328

Recommendation

46. In critically ill adults with COVID-19, we **suggest against** the routine use of convalescent plasma.

Weak recommendation, low-quality evidence

Rationale

Convalescent plasma obtained from patients who have recovered from COVID-19 has been suggested as a potential therapy that may provide passive immunity from SARS-CoV2-specific antibodies [177]. Convalescent plasma has been used to treat several other viral infections, including those caused by SARS coronavirus, avian influenza A (H5N1) virus, and influenza A (H1N1) pdm09 virus [178–182]. A recent meta-analysis of observational studies using passive

immunotherapy for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology suggests that convalescent plasma therapy was associated with reduction in mortality (OR 0.25, 95% CI 0.14–0.45) [183]. During the current outbreak in China, convalescent plasma was used in some patients with COVID-19 [184]. However, data on the efficacy and safety of convalescent plasma are limited, and the target for sufficient levels of neutralizing antibody titers against SARS-CoV-2 is unknown. A study on MERS concluded that use of convalescent plasma might be feasible but was challenging due to a small pool of potential donors with sufficiently high antibody titers [185]. An RCT in patients with confirmed Ebola virus disease showed that convalescent plasma, with unknown levels of neutralizing antibodies, was not associated with improvement in survival [186]. Another RCT in patients with seasonal influenza treated with high-titer versus low-titer anti-influenza immune plasma was terminated for futility because of the lack of effect on the primary outcome measured by a 6-point ordinal scale of clinical status on Day 7 [187]. Given the lack of convincing evidence from RCTs and the uncertainty surrounding the optimal preparation of convalescent plasma and its safety, we suggest that it should not be routinely used in treating patients with COVID-19 until more evidence is available.

Referenzen:

177. Casadevall A, et al. (2020) The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Investig.*
178. Hung IF et al. (2013) Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 144:464–473
179. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P (2006) SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 3: e343
180. Hung IF et al. (2011) Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Inf Dis* 52:447–456
181. Luke TC et al. (2006) Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 145:599–609
182. Kong LK, Zhou BP (2006) Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 12:489
183. Mair-Jenkins J et al. (2014) The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral aetiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 211:80–90
184. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy (2020). News release. Xinhua. February 28, 2020.
185. Arabi YM et al. (2016) Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 22:1554–1561
186. van Griensven J et al. (2019) Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.*

Recommendation

47. In critically ill adults with COVID-19:

47.1. We **suggest against** the routine use of lopinavir/ritonavir (*weak recommendation, low-quality evidence*).

47.2. **There is insufficient evidence to issue a recommendation** on the use of other antiviral agents in critically ill adults with COVID-19.

Rationale

The prolonged detection of SARS-CoV-2 RNA in the respiratory tract and sometimes other sites of seriously ill COVID-19 patients provides the rationale for administration of antiviral agents to reduce replication in efforts to improve clinical outcomes [45]. At present, no direct-acting antivirals have been proven to inhibit replication or provide clinical benefit in COVID-19 or MERS patients. A considerable number of agents approved for other indications have been proposed for use, but the comments below address the most promising ones. Several others are undergoing testing (e.g. arbidol [umifenovir], favipiravir, ribavirin, traditional Chinese medicines, inhaled interferons), alone or in combinations, and in one or more countries. Lopinavir is an antiretroviral protease inhibitor used in combination with ritonavir to ensure adequate lopinavir exposure for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection [188]. Because it was found to show in vitro activity against SARS-CoV, lopinavir/ritonavir was administered, in combination with high-dose oral ribavirin and a tapering course of systemic corticosteroids, in a cohort of 41 patients with SARS, and was found to be associated with significantly fewer adverse clinical outcomes (ARDS or death) compared with ribavirin alone used in 111 historical controls that received ribavirin and corticosteroids [189]. In a high-throughput screening for antiviral compounds, lopinavir inhibited replication of MERS-CoV in vitro [190]. In an animal model of MERS-CoV infection, treatment with lopinavir/ritonavir or IFN-β1b was associated with virologic, histologic and clinical improvement versus placebo [191]. Lopinavir/ritonavir in combination with interferon beta 1-b is being tested in an RCT in MERS-CoV patients [192]. This combination was considered the second candidate in a WHO research prioritization list of therapeutic agents [193]. The drug has a generally good safety profile, but may have interactions with many drugs commonly used in critically ill patients (<http://www.covid-19-drug-interactions.org/>).

A recent RCT compared the use of lopinavir/ritonavir to usual care in 199 hospitalized patients with COVID-19 in China [194]. In this trial, lopinavir/ritonavir did not significantly reduce 28-day mortality (RD – 5.8%; 95% I – 17.3 to 5.7) or time to clinical improvement (MD 1.31 days, 95% CI 0.95–1.80). In addition, lopinavir/ritonavir was associated with more adverse events [194]. This trial is the only available direct evidence on the use of lopinavir/ritonavir in patients with COVID-19, however, it has several limitations. The trial was unblinded and it enrolled a small number of patients (n = 199) with a small number of events (44 deaths in total), which limits our confidence in its results. Nevertheless, the routine use of

lopinavir/ritonavir in critically ill patients is probably not warranted, and a weak recommendation against the routine use of lopinavir/ritonavir in critically ill COVID-19 patients is reasonable.

Lopinavir/ritonavir is one of the arms in a planned WHO core treatment protocol for hospitalized patients with COVID-19, and in the REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) trial (NCT02735707). The results of ongoing trials will help increase the precision of estimates and the certainty in the evidence. Remdesivir is the prodrug of an adenosine analog, which incorporates into nascent viral RNA chains and results in premature termination. It was considered the most promising drug in an informal consultation on research prioritization of candidate therapeutic agents by WHO [195]. Currently, there are published case reports but no published trials on the use of remdesivir in COVID-19. Remdesivir demonstrated effective inhibition of SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV in *in vitro* studies [196]. Furthermore, studies in animal models of MERS-CoV showed that it was more effective than control and superior to lopinavir/ritonavir combined with systemic IFN- β [197, 198]. Although intravenous remdesivir appears to adequately tolerate, a recent RCT showed that it was less effective than several antibody therapies in Ebola virus disease [199]. There are several ongoing RCTs that aim to examine the efficacy and safety of intravenous remdesivir for severe COVID-19 (clinicaltrials.gov NCT04257656) and for mild and moderate COVID-19 (clinicaltrials.gov NCT04252664). Another trial sponsored by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases is recruiting patients in USA (clinicaltrials.gov NCT04280705). We will update our guidelines as new evidence emerges.

Referenzen:

45. Zhou F et al. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*
188. Huang X et al. (2015) Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 5:8528
189. Chu CM et al. (2004) Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 59:252–256
190. de Wilde AH et al. (2014) Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 58:4875–4884
191. Chan JF et al. (2015) Treatment With lopinavir/ritonavir or interferon-beta 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 212:1904–1913
192. Arabi YM et al. (2020) Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-beta 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 21:8
193. World Health Organization Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. In: Editor (ed) Book Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection
194. Cao B, et al. (2020) A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>
195. World Health Organization (2020) Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. Jan 24 2020
196. Wang M, et al. (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 30:269–271
197. Sheahan TP et al. (2020) Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 11:222
198. de Wit E, et al. (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>
199. Mulangu S et al. (2019) A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 381:2293–2303

Recommendation

48. There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of recombinant rIFNs, alone or in combination with antivirals, in critically ill adults with COVID-19.

Rationale

Recombinant interferon, often combined with ribavirin therapy, has been used in patients with MERS and SARS [179, 200–202]. Different preparations of recombinant rIFNs (rIFN- α 2a, rIFN- α 2b, rIFN- β 1a and rIFN- β 1b) have shown activity against MERS-CoV in Vero and LLCMK2 cells, and in a rhesus macaque model of MERS-CoV infection [200, 201, 203]. The largest cohort of critically ill patients with MERS showed that rIFN- α 2a, rIFN- α 2b, rIFN- β 1a and ribavirin were not associated with lower mortality (OR 1.03, 95% CI .73–1.44) or reduced viral clearance when adjusted for time-varying covariables [204]. The relative effectiveness of different interferons against SARS-CoV-2 is unknown at this point. *In vitro* data showed that rIFN- β displayed the strongest MERS-CoV inhibition among different rIFN preparations (rIFN- α 2b, rIFN- γ , rIFN-universal, and rIFN- α 2a, rIFN- β), at 41 times lower than the previously reported 50% inhibitory concentration (IC50) of rIFN- α 2b [203, 205]. An RCT to examine the effect of a combination of lopinavir/ritonavir and rIFN- β -1b on mortality of hospitalized patients with MERS is currently recruiting patients [206]. Unpublished data indicate that IFN- β inhibits SARS-CoV-2 in cell culture, and IFNs have been prioritized for study in COVID-19 by the WHO.

Referenzen:

179. Stockman LJ, et al. (2006) SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 3: e343
200. Falzarano D, et al. (2013) Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon -alpha2b and ribavirin. *Sci Rep* 3:1686

201. Falzarano D, et al. (2013) Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* 19:1313–1317
202. Momattin H, et al (2013) Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)—possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *IJID* 17:e792–e798
203. Hart BJ et al. (2014) Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gener Virol* 95:571–577
204. Arabi YM, et al. (2019) Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Inf Dis* 45:50.
205. Chan JF et al. (2013) Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Inf* 67:606–616
206. Arabi YM, et al (2018) Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19:81

Recommendation

49. There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of chloroquine or hydroxychloroquine in critically ill adults with COVID-19.

Rationale

Chloroquine and its metabolite, hydroxychloroquine, are antimalarial agents that have demonstrated antiviral effects on SARS-CoV and SARS-CoV-2 in vitro [196, 207, 208]. Prior studies found inhibitory effects of chloroquine for multiple RNA viruses in vitro, but RCTs in treatment of dengue and chikungunya virus infections and of influenza prophylaxis failed to demonstrate antiviral or clinical benefits [209]. In one non-human primate model of chikungunya infection, it was shown that chloroquine's immunomodulatory effects were associated with delayed immune responses, higher levels of viral replication, and worse illness [210]. A news briefing suggested that its use in more than 100 patients showed "that it was superior to the control in inhibiting the exacerbation of pneumonia, improving lung imaging findings, promoting a virus negative conversion, and shortening the disease course", but the data have not been published yet [211]. A recent consensus document recommended chloroquine phosphate 500 mg twice daily for minimum of 5 days, with dose modifications if severe gastrointestinal side effects occur [212]. Since chloroquine is not available in some countries, hydroxychloroquine is an alternative. A recent study in China explored various dosing regimens of chloroquine and hydroxychloroquine using physiologically based pharmacokinetic models [208]. The study found hydroxychloroquine to be more potent than chloroquine in inhibiting SARS-CoV-2 in vitro. Based on these models, a hydroxychloroquine loading dose of 400 mg twice daily followed by 200 mg twice daily for 4 days was recommended [208]. A recent systematic review found no published studies in COVID-19 patients [213]. Pending the results of ongoing trials, we were unable to issue a recommendation for or against chloroquine.

Referenzen:

196. Wang M, et al. (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30:269–271
207. Vincent MJ et al. (2005) Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2:69
208. Yao X, et al. (2020) In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*.
209. Touret F, de Lamballerie X (2020) Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 177:104762
210. Roques P, et al. (2018) Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses*
211. Gao J et al. (2020) Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 4:72–73
179. Stockman LJ, et al. (2006) SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 3: e343
212. multicenter collaboration group of Department of S, Technology of Guangdong P, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus p (2020) Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43: E019
213. Cortegiani A et al. (2020) A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 45:50

Recommendation

50. There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of tocilizumab in critically ill adults with COVID-19.

Rationale

Tocilizumab is a humanized immunoglobulin that functions in the immune response and blocks IL-6 receptor binding to IL-6. It has been approved for CRS and other inflammatory conditions related to IL-6 related inflammation, such as rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis [214–217]. Severely ill patients with COVID-19 may have an extreme immune response leading

to severe respiratory failure. In such cases, inhibition of IL-6 may help attenuate the cytokine release syndrome by reducing cytokine concentrations and acute phase reactant production [218]. Ongoing trials of tocilizumab will help address the safety and efficacy of this therapy in COVID-19.

From the rheumatoid arthritis literature, a systematic review and meta-analysis of 6 RCTs (3 with 8/mg dose and 3 with 4 mg/kg dose) showed an increased risk of adverse events compared with control treatment (OR 1.53, 95% CI 1.26–1.86), and an increased risk of infections (OR 1.30, 95% CI 1.07–1.58) [219]. Another systematic review and meta-analysis of RCTs on tocilizumab in rheumatoid arthritis found an increased risk of infectious respiratory adverse events (RR 1.53, 95% CI 1.04–2.25) [220]. Since we have no data on the safety or efficacy of tocilizumab in COVID-19, we were unable to issue a recommendation.

Other agents

Nafamostat is a synthetic serine protease inhibitor and a potent inhibitor of MERS CoV. Nitazoxanide is an antiprotozoal agent with antiviral potential against several respiratory viruses including influenza, parainfluenza, respiratory syncytial virus, and rhinovirus. An in vitro study showed that both nafamostat and nitazoxanide inhibited SARS-CoV-2 [196]. An RCT in patients with acute uncomplicated influenza demonstrated that the use of nitazoxanide reduced the duration of symptoms [221]. However, in hospitalized patients with severe acute respiratory infection in Mexico, nitazoxanide was not found to be superior to placebo [222].

Referenzen:

214. Brunner HI, et al. (2015) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 74:1110–1117
215. Genovese MC, et al. (2018) Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 57:1423–1431
216. Yokota S et al. (2008) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 371:998–1006
217. Le RQ, et al. (2018) FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist* 23:943
218. Chen X, et al. (2020) Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv*: 2020.2002.2029.20029520
219. Campbell L et al. (2011) Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 50:552–562
220. Geng Z et al. (2019) Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 37:318–323
221. Haffizulla J et al. (2014) Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Inf Dis* 14:609–618
222. Gamino-Arroyo AE, et al. (2019) Efficacy and safety of nitazoxanide in addition to standard of care for the treatment of severe acute respiratory illness. *Clin Inf Dis* 69:1903–1911

Ye Z et al., 2020 [12].

Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline

Zielsetzung/Fragestellung

We have developed an evidence-based guideline that focuses on both patients with nonsevere and severe COVID-19 and, for use of corticosteroids, patients with ARDS.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- searches on MEDLINE, Embase, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials and medRxiv in March 2020 and applied no restriction on the language of publication.
- We also updated the direct evidence from COVID-19 to Apr. 25, 2020.

LoE/GoR

- To assess risk of bias in RCTs, we used a modified version of the Cochrane 1.0 risk of bias instrument. To assess risk of bias in cohort and case–control studies, we used instruments developed by the CLARITY (Clinical Advances through Research and Information Translation) research group at McMaster University, Hamilton, Ontario
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Sonstige methodische Hinweise

- Because we anticipated a paucity of direct evidence from studies of patients with COVID-19, we summarized related indirect evidence from patients with SARS, MERS, ARDS, influenza, community-acquired pneumonia and, for adverse effects of convalescent plasma, Ebola virus disease. Using the GRADE approach, for efficacy outcomes from patients with SARS or MERS, we rated the evidence down 1 category for indirectness; for efficacy evidence from ARDS, influenza, community-acquired pneumonia and other acute viral infectious diseases, we rated the evidence down 2 categories for very indirect evidence. The panel considered evidence regarding adverse effects as less indirect than efficacy evidence and so rated the evidence down only once, or in some cases not at all, for indirect evidence.
- Definition of severe COVID-19 pneumonia follows that of the WHO: fever or suspected respiratory infection, plus 1 of the following: respiratory rate > 30 breaths/min, severe respiratory distress, or arterial oxygen saturation measured by pulse oximeter (SpO₂) ≤ 93% on room air.⁸ The WHO definition of “severe” includes patients admitted to hospital with pneumonia who can be managed on medical wards and are not critically ill. Best evidence suggests that about 85% of such patients will never progress to critical illness such as ARDS.¹
- Because we anticipate that clinicians are unlikely to consider the use of convalescent plasma in patients with nonsevere COVID-19, for this intervention we addressed only patients with severe COVID-19. Similarly, clinicians are unlikely to consider corticosteroids in patients with nonsevere infection; in addressing corticosteroids use, we therefore focused on patients with severe COVID-19 and those with ARDS.
- At the time we determined the scope of the guideline, we decided not to include remdesivir because it was not licensed for use anywhere in the world and tocilizumab because there were no studies available regarding its use. Both drugs are now among those being considered for use in COVID-19 and our failure to address them constitutes a limitation of this guideline.

Recommendations:

Corticosteroids

Empfehlung 1:

We suggest using corticosteroids in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) (weak recommendation).

Comment: The agent, dose and duration of corticosteroid varied in the relevant randomized controlled trials (RCTs). Methylprednisolone 40 mg intravenously for 10 days represents 1 reasonable regimen used by critical care clinicians on our panel.

Direct evidence

In 1 observational study³ of patients with severe COVID-19 and ARDS, the administration of methylprednisolone reduced the risk of death (adjusted hazard ratio [HR] 0.41, 95% confidence interval [CI] 0.20 to 0.83; very low-quality evidence) (Appendix 1, available at www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1).⁹

Indirect evidence

The biological rationale for administering corticosteroids in a variety of conditions causing ARDS — including viral infections, bacterial infections and noninfectious causes — is similar and relates to the effect of corticosteroids on the inflammatory cascade and subsequent alveolitis leading to respiratory compromise. Evidence from 851 patients with ARDS in 7 RCTs suggests

that use of corticosteroids results in a reduction in mortality that, applied to patients with COVID-19, may reduce deaths by 17.3% (95% CI –27.8% to –4.3%; low-quality evidence) (Appendix 1).⁹

Corticosteroids may reduce the duration of mechanical ventilation by more than 4 days (low-quality evidence), but we are very uncertain regarding the effect of corticosteroids on length of stay in the intensive care unit (ICU) and length of hospital stay (Appendix 1).⁹

Corticosteroids may increase serious hyperglycemia events by 8.1% (low-quality evidence), may have little or no effect on gastrointestinal bleeding and neuromuscular weakness (low-quality evidence), and probably have little or no effect on superinfection (moderate-quality evidence) (Appendix 1).⁹

Rationale

Use of corticosteroids in patients with severe COVID-19 and ARDS may result in a substantial reduction in mortality, a critical outcome. The harm of short-term use of corticosteroids is limited. Based on our inferences regarding patients' values and preferences, we made a weak recommendation in favour of corticosteroids.

Referenzen:

3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar. 13 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

9. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano L, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19: a systematic review and meta-analysis including summaries of indirect evidence from ARDS, SARS, MERS, influenza, and community acquired pneumonia. *CMAJ* 2020. In press.

Empfehlung 2:

We suggest not using corticosteroids in patients with severe COVID-19 who do not have ARDS (weak recommendation).

Comment: If clinicians choose to use corticosteroids in patients who do not have ARDS, lower doses of corticosteroids for short periods may reduce the likelihood of toxicity.

Direct evidence

Very low-quality evidence from 2 cohort studies^{10,11} that included 331 patients with severe COVID-19 raised the possibility that corticosteroids may increase mortality compared with no corticosteroids (HR 2.30, 95% CI 1.00 to 5.29); 1 of these studies¹¹ is a preprint (Appendix 1).⁹

Indirect evidence

Very low-quality evidence from 6129 patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2 observational studies^{12,13} raises the possibility that corticosteroids may reduce mortality. Evidence from 290 patients with Middle East respiratory syndrome (MERS) in 1 observational study¹⁴ also suggests that corticosteroids may reduce mortality, but again the evidence is very low quality. Evidence from SARS and MERS provides very low-quality evidence that corticosteroids may delay clearance of coronavirus ribonucleic acid (RNA) (Appendix 1).⁹ Efforts should be made to study corticosteroids for viral pneumonia (as distinct from ARDS) in RCTs.

Very low-quality evidence from 8530 patients with influenza in 11 observational studies raises the possibility that corticosteroids may increase mortality. It remains possible that corticosteroids increase superinfection and the need for mechanical ventilation (very low-quality evidence) (Appendix 1).⁹

Very low-quality evidence from 2034 patients with community-acquired pneumonia in 13 RCTs raises the possibility that corticosteroids may reduce mortality. Corticosteroids may reduce the need for mechanical ventilation by 10.4% (95% CI –13.8% to –4.3%; low-quality evidence), while very low-quality evidence raises the possibility of reductions in length of ICU stay, length of hospital stay and duration of mechanical ventilation. Corticosteroids probably increase serious hyperglycemia events by 5.7% (0.18% to 15.3%; low-quality evidence) and may increase neuropsychiatric events and

superinfection events (low-quality evidence). Corticosteroids may have little or no effect on gastrointestinal bleeding (low-quality evidence) (Appendix 1).⁹

Rationale

In patients with severe COVID-19 outside the ICU, any benefit of corticosteroids is less than in those with ARDS. The indirect evidence regarding mortality was very low quality and inconsistent among SARS, MERS, influenza and community-acquired pneumonia. Low-quality evidence suggests that corticosteroids, when used over the short term, have modest harm. In this context, when any benefit is very uncertain, our inferences regarding patient values and preferences dictate a weak recommendation against use of corticosteroids in patients with severe COVID-19 who do not have ARDS.

Referenzen:

9. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano L, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19: a systematic review and meta-analysis including summaries of indirect evidence from ARDS, SARS, MERS, influenza, and community acquired pneumonia. CMAJ 2020. In press.
10. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol 2020 Apr. 12 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
11. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. MedRxiv 2020 Apr. 7. doi: 10.1101/2020.04.07.20056390.
12. Lau EHY, Cowling BJ, Muller MP, et al. Effectiveness of ribavirin and corticosteroids for severe acute respiratory syndrome. Am J Med 2009;122:1150.e11-21.
13. Long Y, Xu Y, Wang B, et al. Clinical recommendations from an observational study on MERS: glucocorticoids was benefit in treating SARS patients. Int J Clin Exp Med 2016;9:8865-73.
14. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:757-67.

Convalescent plasma

Empfehlung 3:

We suggest not using convalescent plasma in patients with severe COVID-19 (weak recommendation).

Indirect evidence

Very low-quality evidence from 40 patients with SARS in 1 observational study¹⁵ raises the possibility that convalescent plasma may reduce mortality (Appendix 2, available at www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1).⁶ Four RCTs¹⁷⁻²⁰ that included 572 patients with influenza contributed to very low-quality evidence suggesting that convalescent plasma may have little to no effect on mortality, may have a small benefit in hastening recovery and may reduce length of hospital stay and duration of mechanical ventilation. Use of convalescent plasma may result in little or no difference in rate of serious adverse events (-1.2%, 95% CI -3.5% to 2.3%; low-quality evidence) (Appendix 2).¹⁶

Rationale

Very low-quality evidence raised the possibility that convalescent plasma may have some benefit in important outcomes and may be safe. Given the resources associated with preparation and administration of convalescent plasma, we have insufficient evidence to support its use.

Referenzen:

15. Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin Microbiol Infect 2004;10:676-8.
16. Devasenapathy N, Ye Z, Loeb M, et al. Indirect evidence on efficacy and safety of convalescent plasma in severe COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. CMAJ 2020. In press.
17. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019;7:941-50.
18. Beigel JH, Tebas P, Elie-Turenne MC, et al. Immune plasma for the treatment of severe influenza: an open-label, multicentre, phase 2 randomised study. Lancet Respir Med 2017;5:500-11.
19. Davey RT, Fernandez-Cruz E, Markowitz N, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2019;7:951-63.
20. Hung IFN, To KKW, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. Chest 2013;144:464-73.

Antiviral drugs

Empfehlung 4:

We suggest not using ribavirin, umifenovir, favipiravir, lopinavir-ritonavir, hydroxychloroquine, interferon- α and interferon- β in patients with nonsevere COVID-19 (weak recommendation).

Because the likelihood of death from COVID-19 in patients with nonsevere disease is extremely low (in the range of 1/1000), we are very confident that antiviral drugs will have little or no effect on mortality in such patients.¹

An RCT²¹ of umifenovir and lopinavir-ritonavir reported other relevant outcomes in patients with nonsevere COVID-19, including cough, fever and progression to severe disease, but the RCT included only a total of 23 patients treated with umifenovir and 28 patients treated with lopinavir-ritonavir; as a result, the confidence intervals were so wide as to make the evidence uninformative (Appendix 3, available at www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1).²² One observational study²³ in 120 patients with COVID-19 with mixed-severity disease provides very low-quality evidence that lopinavir-ritonavir may increase viral clearance at day 23 (Appendix 3).²²

With respect to interferon- α , an observational study²⁴ in 70 patients with mixed-severity COVID-19 provides very low-quality evidence that the addition of interferon- α to umifenovir therapy may not affect time to viral clearance or length of hospital stay relative to umifenovir alone. There is no published evidence regarding benefit or harm of interferon- β or ribavirin in patients with nonsevere COVID-19.

With regard to favipiravir, an RCT²⁵ in 236 patients with mixed-severity COVID-19 suggested, in comparison with umifenovir, a possible higher incidence of recovery at day 7, but because of risk of bias, imprecision and indirectness, the evidence was only very low quality (Appendix 3).²² One observational study²⁶ in 80 patients with nonsevere COVID-19 provides very low-quality evidence that favipiravir may increase viral clearance at day 7 relative to lopinavir-ritonavir. Symptomatic benefit outcomes from patients with nonsevere disease for other agents were unavailable.

Turning to harms, studies of interferon- α did not address symptomatic harms. Observational studies suggested substantial increases in anemia (26%) and bradycardia (15%) with ribavirin, but whether patients experienced symptoms remains uncertain.²⁷ Evidence regarding adverse effects in umifenovir is very low quality, and for favipiravir is low quality (Appendix 3).²² An RCT²⁸ of lopinavir-ritonavir provides moderate-quality evidence of increased diarrhea (6%), nausea (9.5%) and vomiting (6.3%) with this drug combination.

Evidence for hydroxychloroquine came from 3 RCTs²⁹⁻³¹ of 40 patients with nonsevere COVID-19. Because of serious risk of bias (lack of blinding), imprecision (wide confidence intervals) and indirectness (both intervention and control groups included other drugs, limiting inferences regarding the effect of hydroxychloroquine), these studies provided very low-quality evidence regarding the following possible effects: little or no effect on viral clearance, a small reduction in duration of fever, little or no progression from nonsevere to severe disease, and little or no effect on recovery at day 7 (Appendix 3).²² Hydroxychloroquine may cause diarrhea in about 10% of patients (low-quality evidence). Very low-quality evidence suggests possible increases in headache, rash, nausea, vomiting and blurred vision (Appendix 3).²²

Rationale

Because of a very low incidence of death, antiviral drugs cannot result in important mortality reductions in patients with nonsevere disease. We have no persuasive evidence of symptomatic benefit for any drug, with evidence of appreciable harm with ribavirin and lopinavir-ritonavir and high uncertainty regarding adverse effects in other drugs. Efforts should be made to study these agents in RCTs.

For all drugs to this point, the panel reached a consensus. For hydroxychloroquine, there was no suggestion of benefit in patients with nonsevere COVID-19, with possible increases in rash, nausea and vomiting. For hydroxychloroquine, 15 panel members voted for a weak recommendation against the drug, 3 voted for no recommendation, and 7 members had intellectual competing interests and did not vote.

Referenzen:

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb. 28 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
21. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv* 2020 Apr. 15. doi: 10.1101/2020.03.19.20038984.
22. Liu W, Zhou P, Chen K, et al. Efficacy and safety of antiviral agents in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020. In press.
23. Yan D, Liu X-y, Zhu Y-n, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020 Mar. 30. doi: 10.1101/2020.03.22.20040832.
24. Zhou Q, Wei X-S, Xiang X, et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *medRxiv* 2020 Apr. 10. doi: 10.1101/2020.04.06.20042580.
25. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020 Apr. 15. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432.
26. Cai QX, Yang MH, Liu DJ, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering* 2020 Mar. 18 doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
27. Muller MP, Dresser L, Raboud J, et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27:494-503.
28. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Mar. 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print].
29. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020 Mar. 6. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
30. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020 Apr. 10. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
31. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020 Apr. 14 doi: 10.1101/2020.04.10.20060558

Empfehlung 5:

We suggest not using ribavirin, umifenovir, favipiravir, lopinavir-ritonavir, hydroxychloroquine, interferon- α and interferon- β in patients with severe COVID-19 (weak recommendation).

Indirect evidence

Observational studies^{12,32-34} of ribavirin and interferon in non-COVID-19 coronaviruses (SARS and MERS) provide point estimates suggesting mortality reductions, but confidence intervals are very wide and include mortality increases; overall, the evidence is very low quality (Appendix 3).²² As presented in the previous section, an observational study²⁷ suggests frequent anemia and bradycardia in patients receiving ribavirin, but the effect on patient experience remains uncertain.

Direct evidence

We have no direct evidence for ribavirin or interferon- β in severe COVID-19 disease. For interferon- α , as presented in the previous section, an observational study²⁴ provides very low-quality evidence that the drug has minimal or no effect on time to viral clearance or length of hospital stay.

For umifenovir, the only RCT²¹ enrolled 23 patients with nonsevere COVID-19 disease, leaving (in addition to indirectness of evidence from patients with nonsevere disease) confidence intervals for all outcomes so wide as to be uninformative (Appendix 3).²² An observational study³⁵ in 504 patients with mixed-severity COVID-19 provides very low-quality evidence that umifenovir may decrease mortality.

For favipiravir, we noted in the previous section the very low-quality evidence of increased viral clearance relative to lopinavir-ritonavir (Appendix 3). An RCT³⁶ of lopinavir-ritonavir in 386 patients with influenza suggests the drug may not cause diarrhea (the results of this RCT have not yet been published).

Evidence from 199 patients with severe COVID-19 in 1 RCT²⁸ suggests that lopinavir-ritonavir may reduce mortality by 2.4% (95% CI -5.7% to 3.1%), length of ICU stay by 5 days (95% CI -9 to 0), and length of hospital stay by 1 day (95% CI -2 to 0), but given the 95% confidence intervals, the results include the possibility of no effect (all low-quality evidence, from imprecision and risk of bias). We found moderate-quality evidence of increases in diarrhea (6%), nausea (9.5%) and vomiting (6.3%) for lopinavir-ritonavir (Appendix 3).²² As presented in the previous section, 1 observational study²³ in 120 patients with mixed-severity COVID-19 provides very low-quality evidence that lopinavir-ritonavir may increase viral clearance at day 23 (Appendix 3).²² Very low-quality evidence from 181 patients with severe COVID-19 and 255 patients with mixed-severity disease in 2 observational studies (preprints)^{37,38} raised the possibility that hydroxychloroquine may increase mortality and the need for mechanical ventilation (Appendix 3).²²

Rationale

Very low-quality evidence raised the possibility that ribavirin, umifenovir, favipiravir, interferon- α and interferon- β may have little or no benefit in mortality for patients with severe COVID-19. We are also very uncertain regarding the safety of these drugs in patients with severe disease. The panel reached consensus on all recommendations regarding antiviral drugs mentioned thus far. As described above, however, for lopinavir-ritonavir, although 1 RCT²⁸ suggested the combination may reduce mortality, the 95% CI (-5.7% to 3.1%) included a 3.1% increase in mortality, and because of an open-label design, the study was at high risk of bias. Similarly, the 95% CI with respect to estimates of decreased length of ICU and hospital stay included no effect, and the evidence was overall low quality. Considering the uncertainty and the likely increases in diarrhea (best estimate 6%), nausea (9.0%) and vomiting (6.4%), the panel made a weak recommendation against the use of lopinavir-ritonavir. Ultimately, 14 panel members voted to recommend against the drug combination, and 6 were in favour; 5 members had intellectual competing interests and did not vote.

In patients with severe COVID-19, 2 observational studies^{37,38} raised the possibility that hydroxychloroquine may increase mortality and the need for mechanical ventilation. Ultimately, 15 panel members voted for a weak recommendation against the drug, 3 voted for no recommendation, and 7 members had intellectual competing interests and did not vote.

Referenzen:

12. Lau EHY, Cowling BJ, Muller MP, et al. Effectiveness of ribavirin and corticosteroids for severe acute respiratory syndrome. *Am J Med* 2009;122:1150.e11-21
22. Liu W, Zhou P, Chen K, et al. Efficacy and safety of antiviral agents in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020. In press.
23. Yan D, Liu X-y, Zhu Y-n, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020 Mar. 30. doi: 10.1101/2020.03.22.20040832.
28. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Mar. 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print].
32. Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoor Y, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern respiratory syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC Infect Dis* 2016;16:174.
33. Leong HN, Ang B, Earnest A, et al. Investigational use of ribavirin in the treatment of severe acute respiratory syndrome, Singapore, 2003. *Trop Med Int Health* 2004;9:923-7.
34. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2129-32.
35. Liu Q, Fang X, Tian L, et al. The effect of arbidol hydrochloride on reducing mortality of COVID-19 patients: a retrospective study of real-world data from three hospitals in Wuhan. *medRxiv* 2020 Apr. 17. doi: 10.1101/2020.04.11.20056523.

36. Dose-finding study of favipiravir in the treatment of uncomplicated influenza. ClinicalTrials.gov: NCT01068912; 2010. Available: www.clinicaltrials.gov/show/NCT01068912 (accessed 2020 Mar. 28).

37. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. medRxiv 2020 Apr. 14. doi: 10.1101/2020.04.10.20060699.

38. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv 2020 Apr. 23. doi: 10.1101/2020.04.16.20065920.

Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2020 [6].

Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (Version 2.1.0)

Zielsetzung/Fragestellung

Develop evidence-based rapid guidelines intended to support patients, clinicians and other health-care professionals in their decisions about treatment and management of patients with COVID-19.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: kein Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

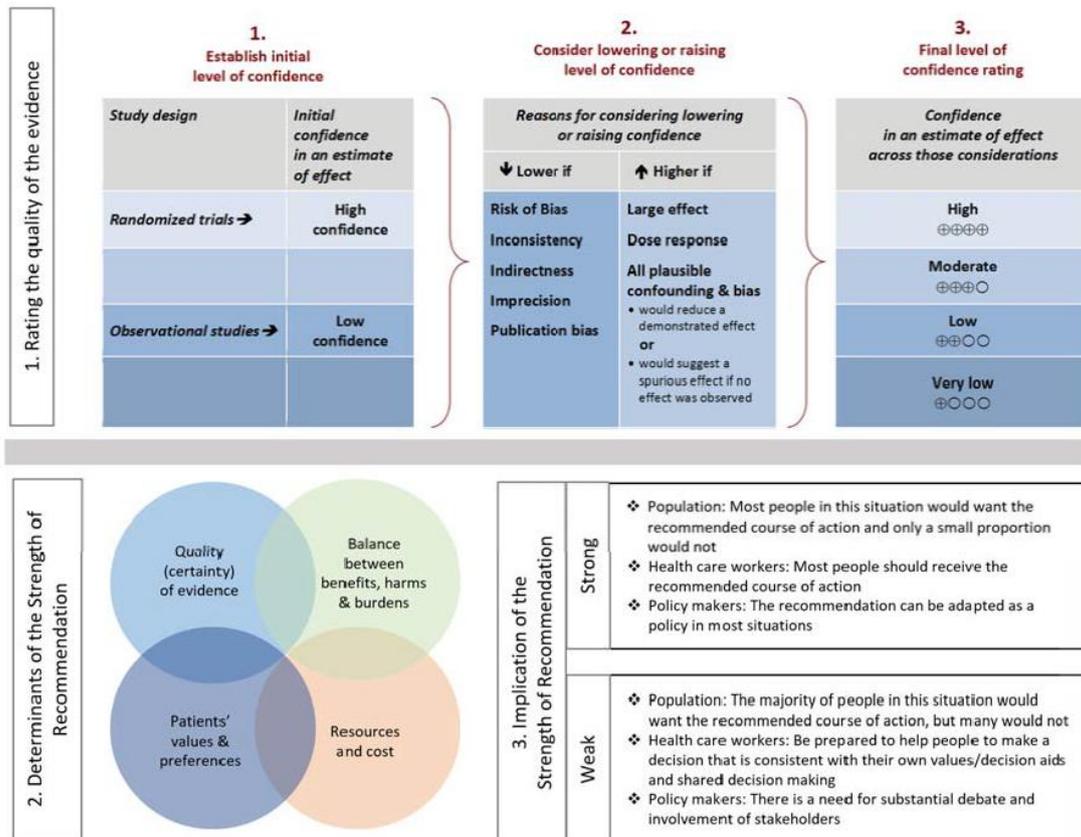
- Ovid Medline and Embase were searched from 2019 through June 18, 2020. Horizon scans have been performed regularly during the evidence assessment and recommendation process to locate additional grey literature and manuscript pre-prints. Reference lists and literature suggested by panelists were reviewed for inclusion. No restrictions were placed on language or study type.

LoE/GoR

- Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs and the Risk of Bias Instrument for Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I)
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)
- As per GRADE methodology, recommendations are labeled as “strong” or “conditional”. The words “we recommend” indicate strong recommendations and “we suggest” indicate conditional recommendations. Abbildung 1 provides the suggested interpretation of strong and weak recommendations for patients, clinicians, and healthcare policymakers. For recommendations where the comparators are not formally stated, the comparison of interest is implicitly referred to as “not using the intervention”. These recommendations acknowledge the current “knowledge gap” and aim at avoiding premature favorable recommendations for

their use and to avoid encouraging the rapid diffusion of potentially ineffective or harmful interventions.

Abbildung 3: Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology (unrestricted use of the figure granted by the U.S. GRADE Network)



Sonstige methodische Hinweise

- In addition, given the need for an urgent response to a major public health crisis, the methodological approach was modified according to the Guidelines International Network/McMaster checklist for the development of rapid recommendations
- For several interventions, no direct evidence was available other than case reports or mechanistic considerations. The panel either decided to include plausible indirect evidence and make a recommendation (e.g., from studies of SARS-CoV) or to provide a short narrative discussion of the intervention.

Recommendation 1:

Among patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends hydroxychloroquine/chloroquine only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)

Recommendation 2:

Among patients with COVID-19, the IDSA guideline panel suggests against hydroxychloroquine/chloroquine plus azithromycin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)

Summary of the evidence

Our search identified three RCTs and six comparative cohort studies of hospitalized patients with confirmed COVID-19 treated with HCQ reporting on mortality, clinical progression or clinical improvement, and adverse events [27-35] (Table s3a) (Table 1).

In addition, we identified three comparative cohort studies and one case-control study reporting adjusted analyses of hospitalized patients with confirmed COVID-19 treated with HCQ plus AZ reporting on the outcomes of mortality, failure of virologic clearance (assessed with polymerase chain reaction [PCR] test), and adverse events (i.e., significant QT prolongation leading to treatment discontinuation) [31, 33, 35, 36].

Benefits

Hydroxychloroquine

No mortality events were reported from 180 patients receiving either HCQ or no HCQ treatment across two RCTs [27, 29]. Five non-randomized studies failed to identify an association between persons treated with HCQ (compared to those not receiving HCQ) and mortality: Geleris 2020 reported an adjusted hazard ratio (HR) of 1.00 (95% confidence interval [CI]: 0.76, 1.32); Ip 2020 reported an adjusted HR of 1.02 (95% CI: 0.83, 1.27); Magagnoli reported an adjusted HR in a subset after propensity score adjustment of 0.99 (95% CI: 0.50, 1.92); Mahevas 2020 reported a weighted HR of 1.20 (95% CI: 0.40, 3.30); Rosenberg 2020 reported an adjusted HR of 1.08 (95% CI: 0.63, 1.85) [30-33, 35]. One non-randomized study reported a decrease in mortality among persons treated with HCQ (adjusted HR: 0.36, 95% CI: 0.18, 0.75) [34]. The currently available best evidence failed to demonstrate or to exclude a beneficial effect of HCQ on clinical progression of COVID-19 (as inferred by radiological findings; risk ratio [RR]: 0.61; 95% CI: 0.26, 1.43) or on viral clearance by PCR tests (RR: 2.00; CI: 0.02, 20.00), although a somewhat higher proportion in the HCQ group experienced clinical improvement (RR: 1.47; 95% CI 1.02, 2.11). However, the certainty in the evidence was rated as very low mainly due to small sample sizes (sparse data), co-interventions, and risk of bias due to methodological limitations.

Hydroxychloroquine + Azithromycin

Three non-randomized studies failed to identify an association between treatment with HCQ + AZ and mortality: Ip reported an adjusted HR of 0.98 (95% CI: 0.75, 1.28); Magagnoli reported an adjusted HR in a subset after propensity score adjustment of 0.89 (95% CI: 0.45, 1.77); Rosenberg 2020 reported an adjusted HR of 1.35 (95% CI: 0.79, 2.40) [31, 33, 35].

Harms

Hydroxychloroquine

Four recent or ongoing RCTs did not show a harm signal among persons with or without COVID-19 receiving treatment with HCQ [37-40], as well as two larger observational studies [30, 33]. Across the body of evidence from three RCTs, treatment with HCQ may increase the risk of Experiencing adverse events (RR: 3.14, 95% CI: 1.58, 6.24, very low CoE); however, the evidence is uncertain [27-29]. Two non-randomized comparative studies suggest increased risk of QT prolongation among patients receiving HCQ compared to those not receiving HCQ (RR: 2.89, 95% CI 1.62, 5.16; very low CoE) [32, 33]. In addition, Rosenberg 2020 reported 166% of patients in the HCQ arm experienced arrhythmias compared with 10% in the non-HCQ arm (RR: 1.56; 95% CI: 0.97, 2.50).

Conclusions and research needs for this recommendation

The guideline panel recommends that, because of uncertainty regarding its risks and benefits, the use of HCQ should be only in the context of a clinical trial. Because of the potential for toxicity, the panel suggests against HCQ+AZ combination outside of a clinical trial. This recommendation does not address the use of AZ for secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. Additional RCTs and prospective outcome registries are needed to inform research for treatment with HCQ alone or in combination with AZ for patients with COVID-19

Referenzen:

27. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)* 2020; 49(1): 0-.
28. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020. Last updated June 25, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines.
29. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *bmj* 2020;369.
30. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
31. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med* 2020.
32. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *MedRxiv* 2020.
33. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *Jama* 2020.

Recommendation 3:

Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends the combination of lopinavir/ritonavir only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)

Summary of the evidence

One RCT and two case studies reported on treatment with combination lopinavir/ritonavir for hospitalized patients with COVID-19 [56-58]. Cao et al. randomized 199 hospitalized patients with severe COVID-19 to receive treatment with lopinavir/ritonavir in addition to standard of care (n=99) or standard of care alone (n=100) for 14 days. The trial reported on the following outcomes: mortality, failure of clinical improvement (measured using a 7-point scale or hospital discharge), and adverse events leading to treatment discontinuation.

Benefits

Based on a modified intention to treat analysis, treatment with lopinavir/ritonavir failed to show or exclude a beneficial effect on mortality (RR: 0.67; 95% CI: 0.38, 1.17), although failure of clinical improvement was lower in the lopinavir group (RR: 0.78; 95% CI: 0.63, 0.97; ITT analysis).

Harms

Nearly 14% of lopinavir/ritonavir recipients were unable to complete the full 14-day course of administration due primarily to gastrointestinal adverse events, including anorexia, nausea, abdominal discomfort, or diarrhea, as well as two serious adverse episodes of acute gastritis. Two recipients also had self-limited skin eruptions. The risk of hepatic injury, pancreatitis, severe cutaneous eruptions, QT prolongation, and the potential for multiple drug interactions due to CYP3A inhibition, are all well documented with this drug combination.

Other considerations

The panel elected to inform their decision based on the RCT [58]. The panel determined the Certainty of evidence to be very low due to concerns with risk of bias (lack of blinding) and imprecision. In the randomized clinical trial conducted by Cao et al, the group that received lopinavir/ritonavir and the group that did not had similar rates of viral decay. This finding suggests that lopinavir/ritonavir is not having a measurable antiviral effect, its purported mechanism of action.

Conclusions and research needs for this recommendation

The guideline panel recommends the use of lopinavir/ritonavir only in the context of a clinical trial. Additional clinical trials or prospective outcome registries are needed to inform research for treatment with lopinavir/ritonavir and other HIV-1 protease inhibitors for patients with COVID-19.

Referenzen:

56. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv 2020.
57. Liu Y, Sun W, Li J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. medRxiv 2020. Last updated June 25, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines.
58. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020.

Recommendation 4:

Among hospitalized patients with severe* COVID-19, the IDSA guideline panel suggests glucocorticoids rather than no glucocorticoids. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)

- Remark: Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge if earlier) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg.

Recommendation 5:

Among hospitalized patients with COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids.

(Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

*Severe illness is defined as patients with percentage of oxyhemoglobin saturation (SpO₂) ≤ 94% on room air, and those who require supplemental oxygen, mechanical ventilation, or extracorporeal mechanical oxygenation (ECMO).

Summary of the evidence

Our search identified one RCT, one “partially” randomized trial, one prospective cohort, and five retrospective cohort studies [65-72]. The RCT provided the best available evidence on treatment with corticosteroids for persons with COVID-19 [65] (Tables 4 and 5). Corral-Gudino et al. reported on a study that randomized patients to receive methylprednisolone or standard of care; however, patients expressing a preference for methylprednisolone were assigned to the same treatment arm [66]. Corral-Gudino et al. did not report the disaggregated results from the randomized trial; therefore, succumbing to the same potential for bias as reported subsequently for the non-randomized studies. The non-randomized studies had significant limitations with controlling for multiple co-interventions and disease severity at baseline [67-72]. All non-randomized studies had concerns with risk of bias due to lack of adjustment for critical confounders or potential for residual confounding. Timing of receipt, dose and duration of corticosteroids varied across studies.

The RECOVERY trial is a randomized trial among hospitalized patients in the United Kingdom [65]. In that study, 2104 participants were randomized to receive dexamethasone (6 mg daily for up to 10 days) and 4321 were randomized to usual care. The RECOVERY trial reported on the outcomes of mortality and hospital discharge. Participants and study staff were not blinded to the treatment arms.

Benefits

Among hospitalized patients, 28-day mortality was 17% lower in the group that received dexamethasone than in the group that did not receive dexamethasone (RR 0.83; 0.74-0.92; Moderate certainty of evidence). In addition, at 28 days, patients receiving dexamethasone are more likely to be discharged from the hospital (RR: 1.11; 95% CI: 1.04, 1.19; Moderate certainty of evidence).

In sub-group analyses of patients without hypoxia not receiving supplemental oxygen, there was no evidence for benefit and a trend toward harm with dexamethasone in participants who were not on supplemental oxygen (RR 1.22; 0.86, 1.75; Low certainty of evidence).

Harms

Patients receiving a short course of steroids may experience hyperglycemia, neurological side effects (e.g., agitation/confusion), adrenal suppression, and risk of bacterial and fungal infection [67, 73, 74].

Other considerations

The panel agreed the overall certainty of evidence for treatment with glucocorticoids for patients with severe COVID-19 as moderate due to concerns with indirectness since the evidence was from dexamethasone. The panel agreed that the overall certainty of evidence for patients without hypoxemia requiring supplemental oxygen as low due to concerns with risk of bias (post hoc analysis) and imprecision.

Conclusions and research needs for this recommendation

The guideline panel suggests glucocorticoids for patients with severe COVID-19. The guideline panel suggests against glucocorticoids for patients with COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen.

Additional research is needed to inform the generalizability of treatment with different glucocorticoids for patients with COVID-19.

Referenzen:

65. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273.
66. Corral L, Bahamonde A, Amaiz delas Revillas F, et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020: 2020.06.17.20133579.
67. Salton F, Confalonieri P, Santus P, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020: 2020.06.17.20134031.
68. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv 2020: 2020.03.06.20032342.
69. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020.
70. Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Munoz-Gomez A, et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study. medRxiv 2020: 2020.05.22.20110544.
71. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. medRxiv 2020: 2020.04.07.20056390.
72. Yuan M, Xu X, Xia D, et al. Effects of Corticosteroid Treatment for Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Propensity Score-Based Analysis. Shock 2020.
73. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schomo XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. Lancet 2000; 355(9203): 542-5.
74. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Metaanalysis. Ann Intern Med 2015; 163(7): 519-28.

Recommendation 6:

Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends tocilizumab only in the context of a clinical trial.

(Knowledge gap)

Summary of the evidence

Studies reporting on the pathogenesis of SARS-CoV-1 and MERS-CoV suggest a release of proinflammatory cytokines including interleukins-6 (IL-6) [75] during the clinical illness. Our search identified one study [75] that reported on 21 severe or critical patients with COVID-19 treated with tocilizumab, an IL-6 blocker (Table 6). This study had no control group. To estimate a control group rate in patients who did not get treatment with tocilizumab, Xu et al. described findings from Yang 2020, which suggested a baseline mortality rate of 60% in critical patients and 11% in severe patients admitted to the ICU [76].

Benefits

We estimate that the patients in Xu 2020 (21 patients, 4 critical and 17 severe) would have a baseline mortality risk of 20% as matched in severity. Therefore, treatment with tocilizumab may have reduced mortality since there were no deaths reported out of 21 patients. However, this conclusion remains highly uncertain given the lack of a contemporaneous control or adjustments for confounding factors. Out of 21 patients, 19 were discharged from the hospital suggesting a 9.5% rate of clinical improvement in the CT scan findings.

Harms

Xu et al. reported no serious adverse events [75]. However, patients receiving tocilizumab are often at an increased risk of serious infections (bacterial, viral, invasive fungal infections, and tuberculosis) and hepatitis B reactivation [77]. Cases of anaphylaxis, severe allergic reactions, severe liver damage and hepatic failure, and intestinal perforation have been reported after tocilizumab administration in patients without COVID-19.

Tocilizumab is not metabolized by the cytochrome P450 isoenzyme system, however elevated IL-6 levels seen in inflammatory states have been shown to inhibit these enzymes, thereby slowing the metabolism of drugs through these pathways. As the 3A4 pathway is responsible for metabolism of many commonly used medications, administration of IL-6 inhibitors like tocilizumab may result in enhanced metabolism in drugs utilizing the cytochrome P450 system [78, 79].

Other considerations

The panel determined that the overall certainty of the evidence was very low due to concerns of high risk of bias due to confounding, indirectness, and imprecision.

Conclusions and research needs for this recommendation

The guideline panel recommended tocilizumab only in the context of a clinical trial. Additional clinical trials are needed to inform research on the effectiveness of treatment with tocilizumab for patients with COVID-19.

Referenzen:

75. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *ChinaXiv* 2020; 202003(00026): v1.
76. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
77. Genentech, Inc. ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use. San Francisco, CA: Genentech, Inc., 2019.
78. Kim S, Ostor AJ, Nisar MK. Interleukin-6 and cytochrome-P450, reason for concern? *Rheumatol Int* 2012; 32(9): 2601-4.
79. Machavaram KK, Almond LM, Rostami-Hodjegan A, et al. A physiologically based pharmacokinetic modeling approach to predict disease-drug interactions: suppression of CYP3A by IL-6. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(2): 260-8.

Recommendation 7:

Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends COVID-19 convalescent plasma only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)

Summary of the evidence

Our search identified one RCT and two comparative cohort studies, as well as one large (n=5000), single-arm registry study among hospitalized patients with COVID-19 receiving COVID-19 CP reporting on the outcomes of mortality, worsening oxygenation, and transfusion-related adverse events [87-90] (Table 7) (Tables 3f). We identified an additional small (n=25) single-arm study; however, we excluded it because it did not provide the best available evidence and may have been included in the registry study [86].

All studies had concerns with risk of bias due to lack of adjustment for critical confounders or potential for residual confounding. Timing of receipt of COVID-19 CP during the clinical course of the patients' illness varied across studies.

Li 2020 randomized 103 patients to receive a transfusion or not in an open-label trial with more than 90% of patients enrolled 14 days after symptom onset (median 30 days). Subjects were propensity score matched on the administration of HCQ and AZ, intubation status and duration, length of hospital stay, and oxygen requirement on the day of transfusion; however, there may have been some residual confounding. Duan 2020 compared 10 CP treated patients to 10 historical control patients matched on age, gender, and severity of illness; however, the study did not adjust for critical confounders including co-treatments, baseline characteristics, disease severity, and timing of plasma delivery. Joyner et al. 2020

reported on 5,000 patients with severe or life-threatening COVID-19 enrolled in the U.S. FDA Expanded Access Program for COVID-19 CP study and found <1% severe adverse events within the first four hours after administration.

Benefits

Convalescent plasma transfusion failed to show or to exclude a beneficial or detrimental effect on mortality; the evidence from both RCT and non-randomized studies is uncertain (RR: 0.65; 95%CI: 0.29, 1.47; very low CoE and HR: 0.34; 95%CI: 0.13, 0.89; very low CoE, respectively). Similarly, receipt of COVID-19 CP may reduce the odds of worsening oxygenation (adjusted odds ratio [OR]: 0.86; 95%CI: 0.75, 0.98; very low CoE; however, the evidence is uncertain because of concerns with risk of bias.

Harms

In the largest safety study, there were 15 deaths reported within 4 hours of transfusion in 5,000 patients (0.3%) [90] and four (0.08%) were judged as possibly related to the transfusion of COVID-19 CP. In addition, 21 serious non-fatal adverse events (SAEs) were reported (0.4%): seven cases of transfusion-associated circulatory overload (TACO), 11 cases of transfusion-related acute lung injury (TRALI), and three cases of severe allergic transfusion reactions. Study authors judged all incidences of TACO and TRALI as related to the transfusion of COVID-19 CP. In another smaller study of 52 patients randomized to receive CP transfusions, two subjects developed transfusion-related adverse events (e.g., chills and rash; shortness of breath, cyanosis, and severe dyspnea) within 6 hours of receipt [87].

Other considerations

The panel agreed on the overall certainty of evidence as very low due to concerns with risk of bias and imprecision.

Conclusions and research needs for this recommendation

The guideline panel recommends COVID-19 CP only in the context of a clinical trial. Additional clinical trials are needed to inform benefit of treatment with COVID-19 CP for patients with COVID-19.

Referenzen:

86. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma. bioRxiv 2020.
87. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020.
88. Liu ST, Lin H-M, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. medRxiv 2020.
89. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A 2020; 117(17): 9490-6.
90. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. medRxiv 2020.

Recommendation 8:

Among hospitalized patients with severe* COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment (conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

- Remark: For consideration in contingency or crisis capacity settings (i.e. limited remdesivir supply): Remdesivir appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on supplemental oxygen rather than in patients on mechanical ventilation or ECMO.

Recommendation 9:

Among patients with severe COVID-19 on supplemental oxygen but not on mechanical ventilation or ECMO, the IDSA panel suggests treatment with five days of remdesivir rather than 10 days of remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

- Remark: In patients on mechanical ventilation or ECMO, the duration of treatment is 10 days.

*Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤ 94% on room air, and those who require supplemental oxygen, mechanical ventilation, or ECMO.

Summary of the evidence

Two RCTs comparing treatment with remdesivir (200 mg day one, 100 mg daily days 2-10) against no remdesivir treatment [96, 97], and one RCT comparing 5 days of treatment (200 mg day one, 100 mg daily days 2-5) against 10 days (200 mg day one, 100 mg daily days 2-10) of treatment [98] served as the best available evidence among hospitalized persons with severe COVID-19. The outcomes assessed were mortality, time to clinical improvement at 14 days, serious adverse events, and adverse events leading to treatment discontinuation.

The study by Wang et al 2020 was stopped early due to lack of recruitment into the trial due to decreased incidence in China. When comparing treatment with remdesivir to no remdesivir treatment data after 28-days of observation, we did

not pool the mortality data from the Wang et al study and 14-day mortality from the Beigel et al study (i.e., Adaptive Covid-19 Treatment Trial [ACTT-1]). This is because the preliminary analysis of the ACTT-1 presented the mortality results appropriately as time-to-event analysis due to possible chance effects at 14 days, as many patients still remained hospitalized, with 28-day mortality data still unavailable at the time of the preliminary analysis. Randomization performed in Goldman 2020 failed to establish prognostic balance between baseline clinical status among the 397 patients randomized into the treatment arms, with patients in the 10-day arm more severely ill at study entry. Even with the adjusted analysis, residual confounding is possible. In addition, participants, healthcare workers, and outcome assessors were not blinded to the treatment arms.

Benefits

Preliminary evidence in ACTT-1 showed a trend in reduction of mortality by remdesivir over no remdesivir treatment at 14 days (HR: 0.70; 95% CI: 0.47, 1.04; Moderate CoE) [96]. Wang et al. failed to show a mortality benefit at 28 days (RR: 1.09; 95% CI: 0.54, 2.18; Low CoE) [97] but, because the trial was stopped early, the study may have been under-powered to detect an effect. Patients receiving treatment with remdesivir may have greater clinical improvement at 28 days than patients not receiving remdesivir (RR: 1.13; 95% CI: 0.91, 1.41; Low CoE [97]. In addition, patients receiving treatment with remdesivir had a shorter median time to recovery (median 11 vs. 15 days; HR: 1.32; 95% CI: 1.12, 1.55; High certainty of evidence) [96].

In another study by Goldman et al that compared 5 and 10 days of treatment, the shorter course of remdesivir showed a trend toward decreased mortality (RR: 0.75; 95% CI: 0.51, 1.12; low CoE) and increased clinical improvement at 14 days (RR: 1.19; 95% CI: 1.01, 1.40; Low CoE); however, the evidence is uncertain because the persons in the 10-day group had more severe disease at baseline and there is the possibility of residual confounding despite the adjusted analysis [98].

Harms

Patients treated with remdesivir do not appear to experience greater SAEs (grade 3/4) than those not receiving remdesivir (RR: 0.88; 95% CI: 0.74, 1.06; Moderate CoE) [96, 97].

Patients receiving five days of remdesivir may experience fewer SAEs and AEs leading to treatment discontinuation than patients receiving 10 days of remdesivir (RR: 0.61; 0.44, 0.85; Low CoE and RR: 0.44; 95% CI: 0.21, 0.95; Low CoE, respectively); however, this evidence is uncertain because of the increased severity of disease among patients in the 10 day arm [98].

Other considerations

The panel agreed that the overall certainty of the evidence for treatment with remdesivir compared to no remdesivir treatment was moderate due to concerns with imprecision. The panel decided to not pool the outcome of mortality as dichotomous data until 28-day data would be released from both trials, due to concerns with 14-day mortality showing a spurious effect. Given the limited evidence across baseline severity, the panel recognized a knowledge gap when assessing whether greater benefit could be attained for patients with less severe disease; however, the panel agreed that the reported data supported the prioritization of remdesivir among persons with severe but not critical COVID-19.

The panel agreed on the overall certainty of the evidence for treatment with a 5-day course compared to a 10-day course of treatment as low due to concerns with risk of bias and imprecision. The panel recognized the benefit of a shorter course of treatment, if providing similar or greater efficacy, on the availability of remdesivir.

Conclusions and research needs for this recommendation

The guideline panel suggests remdesivir rather than no remdesivir for treatment of severe COVID-19 in hospitalized patients. Additional clinical trials are needed to provide increased certainty about the potential for both benefit and harms of treatment with remdesivir, as well as understand the benefit of treatment based on disease severity.

Beigel 2020 reported that the 28-day follow up of the ACTT-1 will be made available. At that time, the outcomes will be reassessed.

Referenzen:

96. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020.

97. 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): 1569-78.

Recommendation 10:

Among hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests against famotidine use for the sole purpose of treating COVID-19 outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)

Summary of the evidence

Our search identified one cohort study that compared 84 patients treated with famotidine against 1,536 patients not receiving treatment with famotidine [101]. Fifteen percent of patients in the famotidine group (13/84) started famotidine at home before presenting to the hospital. In addition, a subset of 420 patients not treated with famotidine were matched on baseline characteristics to the treated patients.

Benefits

Famotidine may decrease the composite outcome of death or intubation (HR:0.42; 95%CI 0.21, 0.85; Very low CoE); however, the evidence is very uncertain.

Harms

Famotidine is well tolerated. Common adverse events include diarrhea or constipation but occur in less than 5% of people. Severe adverse events occur in less than 1% of persons taking famotidine.

Other considerations

The panel determined that the certainty of evidence to be very low due to concerns with risk of bias, imprecision, and possible publication bias. The panel agreed that critically ill patients (i.e., mechanically ventilated) may have been more likely to receive PPIs than famotidine, thus potentially allocating more prognostically favorable patients to the famotidine group; however, the study did not report a protective effect associated with the use of PPIs.

Conclusions and research needs for this recommendation

The guideline panel suggests against famotidine for the sole purpose of treating COVID-19, unless in the context of a clinical trial. Additional clinical trials are needed to inform research for treatment with famotidine for patients with COVID-19.

Referenzen:

101. Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2020.

Narrative summaries of treatments undergoing evaluation

In addition to the clinical questions addressed above, the panel identified several treatments currently undergoing evaluation for which additional data are needed to rate recommendations. Narrative summaries for these treatments are provided below.

HIV antivirals

In vitro antiviral activity of darunavir against SARS-CoV-2 showed no activity at clinically relevant concentrations. Three randomized, open-label clinical trials are currently listed on evaluating darunavir/cobicistat as a potential therapeutic option for COVID-19. Janssen, the manufacturer of darunavir/cobicistat has reported that one of these trials [102] has concluded that darunavir/cobicistat plus conventional treatments was not effective in achieving viral clearance at day seven post randomization, compared to conventional treatments alone. Clinical outcomes of this trial including rate of critical illness and mortality 14 days after randomization, have not been reported to date.

Lopinavir-ritonavir combined with interferon beta or other antivirals

Lopinavir-ritonavir is a combination of protease inhibitors for the treatment of HIV infection. Lopinavir-ritonavir has been shown to have in-vitro antiviral activity against betacoronaviruses such as SARS-CoV, and MERS-CoV [103-106]. Since lopinavir-ritonavir is not specifically designed for treatment of coronavirus, lopinavir-ritonavir alone may not demonstrate a difference from placebo in reducing viral load when treatment was initiated at a median of 13 days after symptoms onset [105]. In an open label treatment trial, lopinavir-ritonavir with ribavirin reduced the mortality and requirement of intensive care support of hospitalized SARS-CoV-1 patients compared with historical control [105]. Many interferons, especially interferon beta have been shown to have modest in-vitro antiviral activity against SARS-CoV and MERS-CoV [103, 104]. Lopinavir-ritonavir or interferon beta-1b has been shown to reduce viral load of MERS-CoV and improve lung pathology in a nonhuman primate model of common marmoset [106]. Lopinavir/ritonavir and interferon- β 1b alone or in combination are being evaluated in clinical trials.

COVID-19 convalescent plasma for prophylaxis

There is a long history of using CP as treatment for infectious diseases, including severe viral lower respiratory tract infections [107]. Individuals who have recovered from SARS-CoV-2 infection may generate neutralizing antibodies [108, 109] that could have application to prevention of infection in certain settings, such as individuals with underlying conditions predisposing to severe disease and those with high-risk exposure. Monoclonal antibodies against other respiratory viruses have been shown to be protective against hospitalization in specific high-risk populations [110, 111] and animal models have suggested utility in prophylaxis against SARS-CoV-1 coronavirus infection [112]. There are some risks associated with the use of CP like transfusion-related acute lung injury or a theoretical risk of antibody-dependent enhancement of infection (ADE). Antibody-dependent enhancement of infection can occur in several viral diseases and involves an enhancement of disease in the presence of certain antibodies [113]. A trial from patients recovered from SARS-CoV-2 infection for use as prophylaxis in adults with a high-risk exposure is expected to begin recruiting shortly [114].

Ribavirin

There are only in vitro data available on the activity of ribavirin on SARS-CoV-2 currently. The EC50 (half maximal effective concentrations) was significantly higher than for chloroquine and remdesivir, so it appears less potent in vitro compared to these agents [16]. There are limited clinical studies in SARS-CoV-1 and MERS-CoV infections. In a systematic review of ribavirin treatment in patients infected with SARS-CoV-1, 26 studies were classified as inconclusive, and four showed possible harm [115]. In a retrospective observational study in patients with MERS-CoV infection, the combination of ribavirin and interferon, compared to no antiviral treatment, was not associated with improvement in the 90-day mortality or more rapid MERS-CoV RNA clearance [116].

Oseltamivir

Oseltamivir is a neuraminidase inhibitor used for prophylaxis and treatment of influenza. Given its specificity for an enzyme not found on coronaviruses, it is unclear what the mechanism of action would be against COVID-19. However, this has been used in combinations of antiviral therapy in Wuhan [117] and continues to be explored as a therapeutic option as part of combination regimens. Two trials evaluating combination regimens are underway in Wuhan [118, 119] as well as a trial in Thailand proposing different combinations [120]. None of the trials or case reports have examined oseltamivir as monotherapy.

Intravenous immunoglobulin

Intravenous immunoglobulin (IVIg) has been used as an adjuvant to treat a variety of pathogens either as a pooled product or in a concentrated more pathogen focused (hyperimmune) form. As the community from which a given batch of IVIg is derived from includes increasing numbers of individuals who have recovered from SARS-CoV-2, the possibility of protective antibodies being present in the pooled product is increased. However, the potential utility of IVIg for the treatment of SARS-CoV-2 is unknown at this time. Its use has been reported in a few patients with COVID-19 [121], but studies are needed to determine if there may be a role for IVIg in the treatment of SARS-CoV-2.

Should NSAIDs be stopped in patients with COVID-19?

The role of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the management of SARS-CoV-2 has been discussed widely. Recent anecdotal reports and subsequent warnings from health officials have suggested against the use of NSAIDs in the care of patients with COVID-19; however, neither FDA, European Medicines Agency, or the World Health Organization have identified evidence linking NSAIDs to COVID-related clinical deterioration. Human coronaviruses, including SARS-CoV-2, use ACE2 to bind to human targets and gain entry into target cells [122]. It has been theorized that NSAIDs, due to upregulation in ACE2 in human target cells, may lead to a more severe course of COVID-19 in those taking NSAIDs. While no causal evidence of adverse outcomes with NSAIDs in the management of COVID-19 have been published, there are well known risks of non-steroidal anti-inflammatory agents including cardiovascular, gastrointestinal and renal adverse events [123, 124]. In the setting of bacterial pneumonia, NSAIDs may impair recruitment of polymorphonuclear cells resulting in a delayed inflammatory response and resolution of infection, however a causal relationship has not been established [125, 126]. RCTs are needed to better understand the safety of NSAIDs in the management of patients with COVID-19. One RCT is currently underway to evaluate the role of naproxen in those critically ill with COVID-19 [127].

Should ACE inhibitors and ARBs for hypertension be stopped in patients with COVID-19?

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is the receptor for SARS-CoV-2 on human cells. Because angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) may increase ACE2 expression, the possibility has been raised that these drugs may increase the likelihood of acquiring SARS-CoV-2 or may exacerbate the course of COVID-19. To date, however, there are no clinical data to support this hypothetical concern. For this reason, the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology all recommend that ACE inhibitors or ARBs be continued in people who have an indication for these medications [128].

Referenzen:

102. Lu H. Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (DACCov). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274?id=NCT04252274>.
103. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol* 2004; 31(1): 69-75.
104. Chan JF, Chan KH, Kao RY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect* 2013; 67(6): 606-16.
105. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59(3): 252-6.
106. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon beta 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212(12): 1904-13.
107. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015; 211(1): 80-90.
108. Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1620.
109. Nie J, Li Q, Wu J, et al. Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 680-6.
110. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* 1998; 102(3): 531-7.
111. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 532-40.
112. ter Meulen J, Bakker AB, van den Brink EN, et al. Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets. *Lancet* 2004; 363(9427): 2139-41.
113. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130(4): 1545-8.
114. Shoham S. Efficacy and Safety Human Coronavirus Immune Plasma (HCIP) vs. Control (SARS-CoV-2 Non-immune Plasma) Among Adults Exposed to COVID-19 (CSSC-001). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323800>.
115. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3(9): e343.
116. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis* 2019.

117. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-13.

118. Ning Q, Han M. A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255017>.

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2020 [8].

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19

Zielsetzung/Fragestellung

To provide specific, patient-focused recommendations for the clinical care of people with suspected or confirmed COVID-19, where care for this patient group differs from usual care provided to patients with similar clinical conditions (pneumonia, severe acute respiratory distress, etc.).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: multidisciplinary guideline panels;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: All panel members complete a declaration of potential conflicts of interest, and absent themselves from discussions related to these potential conflicts;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu:
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: We aim to publish an updated version of the guidelines each week until the end of September 2020.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe, ständige Aktualisierung

LoE/GoR

- For systematic reviews, the risk of bias or quality assessment of included studies presented in the review is used where available. For individual primary studies, each study is assessed for risk of bias. Randomised trials are assessed using the Cochrane Risk of Bias 2.0 assessment tool. Non-randomised studies are assessed using the ROBINS-I Risk of Bias assessment tool
- This guideline uses GRADE methodology, which is supported by the online guideline development and publication platform 'MAGICapp' (Making GRADE the Irresistible Choice)
- The following criteria are used in determining the strength of recommendations:
 - Strong for: moderate to high certainty evidence suggests that benefits in critical outcomes clearly outweigh the reported harms; a strong recommendation can be made in the absence of high-certainty evidence if patients are expected to highly desire such practice and there are no potential harms in providing it.

- Strong against: moderate to high certainty evidence suggests harms outweigh benefits; high certainty evidence suggests lack of benefits.
- Conditional for: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, patients would mostly want to receive the practice, and there is no significant resources implication in doing so; low certainty evidence suggests benefits outweigh harms and there are no significant implications in patients' preferences or resources implications.
- Conditional against: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, but there is expected large variation in patients' preference to receive this practice or important resource implications; low certainty evidence suggests harms outweigh benefits and there are no significant implications in patients' preferences or resource implications.
- Consensus statement: evidence is absent or of insufficient certainty; unclear balance between benefits and harms, and there is expected large variation in patients' preferences. No formal method of reaching consensus was used but this was addressed in internal reviews.

Sonstige methodische Hinweise

- We may, as the panels agree is appropriate, draw on studies providing indirect evidence from patients with SARS/MERS/pandemic influenza.

Recommendations

5 Disease-modifying treatments

5.1 Dexamethasone

Weak Recommendation

Consider using dexamethasone 6 mg daily intravenous or oral for up to 10 days in adults with COVID-19 who are receiving oxygen (including mechanically ventilated patients).

Interim awaiting complete reporting

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. The recommendation will be revisited when more complete and detailed reporting of this comparison of the RECOVERY trial is made available [9]. As further evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation, including in special populations (e.g. children, pregnant women, people with immunosuppression or chronic disease).

Key Info

Benefits and harms

Substantial net benefits of the recommended alternative

In patients receiving oxygen or invasive mechanical ventilation, all-cause mortality is reduced with dexamethasone.

The trial on which this recommendation is based has not yet reported on adverse events or serious adverse events. However, the panel believes that the mortality benefit outweighs potential harms associated with adverse events.

Certainty of the Evidence

Moderate

Certainty of the evidence for mortality in patients receiving oxygen or invasive mechanical ventilation is moderate based on the reliance on a single study that is yet to be peer reviewed. Patients and personnel involved in administering treatment and outcome assessors were not blinded, however this is unlikely to affect reported outcomes.

Rationale

Due to a reduction in all-cause mortality, along with no important resource implications and the likely acceptability of the drug, we recommend that use of dexamethasone be considered for adults with COVID-19 who are receiving oxygen (including mechanically ventilated patients).

The conditional recommendation reflects that complete reporting of the results of the RECOVERY Trial are not yet available.[9]

Summary

Preliminary evidence indicates that dexamethasone probably decreases all-cause mortality in COVID-19 patients who require oxygen or invasive mechanical ventilation. In contrast, dexamethasone in patients who do not require oxygen may lead to increased mortality.

Evidence informing this recommendation comes from a single open-label randomised trial currently only available as preprint [9] that compared dexamethasone plus usual care to usual care alone in hospitalised patients with clinically suspected or laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection. Patients were originally restricted to adults 18 years of age or older, however this restriction was removed during recruitment. Six pregnant or breastfeeding women were included in the analyses, however it is unclear to which treatment arm they were assigned. Complete reporting of this trial is not yet available.

Outcomes reported include 28-day mortality, duration of hospital stay, number of patients discharged from hospital after 28 days, and the number of patients requiring mechanical ventilation. For mortality, subgroup analyses were conducted based on whether patients did not require oxygen, required oxygen, or required mechanical ventilation. The study has not yet reported on adverse events, serious adverse events or discontinuation of treatment due to adverse events.

Certainty of the evidence for all-cause mortality for patients not receiving oxygen is low. This judgement is based on serious imprecision due to the reliance on a single study and non-significant findings when the data were adjusted for age. Patients, personnel involved in administering treatment and outcome assessors were not blinded, however this is unlikely to affect this outcome.

Certainty of the evidence is moderate for all-cause mortality for patients receiving oxygen or receiving invasive mechanical ventilation. This judgement is based on reliance on a single study. Patients, personnel involved in administering treatment and outcome assessors were not blinded, however this is unlikely to affect reported outcomes.

Overall certainty of the evidence for other outcomes (mechanical ventilation requirement; discharge from hospital; duration of hospital stay) is moderate.

Weak Recommendation Against

Do not routinely use dexamethasone to treat **COVID-19** in adults who do not require oxygen.

Interim awaiting complete reporting

Dexamethasone may still be considered for other evidence-based indications in people who have COVID-19.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. The recommendation will be revisited when more complete and detailed reporting of this comparison of the RECOVERY trial is made available [9]. As further evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation, including in special populations (e.g. children, pregnant women, people with immunosuppression or chronic disease).

Key Info

Benefits and harms

Important harms

In patients who do not require oxygen, all-cause mortality may be higher with dexamethasone. The trial on which this recommendation is based has not yet reported on adverse events or serious adverse events.

Certainty of the Evidence

Low

Certainty of the evidence for mortality in patients who do not require oxygen is low based on very serious imprecision due to the reliance on a single study and the difference in the relative risk when using adjusted versus non-adjusted analysis. Patients, personnel involved in administering treatment and outcome assessors were not blinded, however this is unlikely to affect reported outcomes.

Rationale

Evidence suggests that the use of dexamethasone in patients with COVID-19 who do not require oxygen may increase the risk of all-cause mortality. We therefore recommend against the use of dexamethasone in this population, unless there is an alternative evidence-based indication for its use.

The conditional recommendation reflects that complete reporting of the results of the RECOVERY Trial are not yet available.[9]

Referenzen:

[9] Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linseell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K,

Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ: Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. medRxiv 2020/01/01; 2020.06.22.20137273

5.2 Baloxavir marboxil

Strong Recommendation Against

For people with COVID-19, only administer baloxavir marboxil in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation, including in special populations (e.g. children, pregnant women, people with immunosuppression or chronic disease).

Key Info

Benefits and harms

In addition to uncertainty around the benefits for patients with COVID-19, there are well-known side effects and harms associated with the use of baloxavir marboxil, including diarrhoea, bronchitis, nausea, sinusitis and headache.

Certainty of the Evidence

Very Low

Certainty of the evidence for each outcome is very low. This judgement is based on serious risk of bias due to lack of blinding, and very serious imprecision due to the low number of patients and/or observed events and the reliance on a single study.

Rationale

There is currently limited evidence about the impact of baloxavir marboxil on patient-relevant outcomes in COVID-19.

The guideline panel has significant concerns about the potential harms of unproven treatments, including the possibility of adverse effects.

We therefore recommend that this treatment should only be administered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

Summary

Evidence informing this recommendation comes from a single randomised trial that compared baloxavir marboxil to standard care in patients with COVID-19 [41]. The study included 20 hospitalised adults concomitantly using lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat and/or arbidol.

Certainty of the evidence for each outcome is very low. This judgement is based on serious risk of bias due to lack of blinding, and very serious imprecision due to the low number of patients and/or observed events and the reliance on a single study.

The Therapeutic Goods Administration highlights several mild side effects associated with baloxavir marboxil, including diarrhoea, bronchitis, nausea, sinusitis and headache. In addition, post-marketing surveillance has identified cases of anaphylactic reactions, angioedema, vomiting and other gastrointestinal and skin/subcutaneous tissue disorders [42].

Based on the available evidence, there remains significant uncertainty whether baloxavir marboxil is more effective and safer than standard care in treating patients with COVID-19.

Referenzen:

[41] Lou Y, Yao H, Hu Z: Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: an exploratory randomized, controlled trial. medRxiv 2020

5.3 Favipiravir

Strong Recommendation Against

For people with COVID-19, only administer favipiravir in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation, including in special populations (e.g. children, pregnant women, people with immunosuppression or chronic disease).

Key Info

Benefits and harms

The safety profile for favipiravir is incompletely characterised in humans. As a result, there is uncertainty around the benefits and harms for patients with COVID-19.

Certainty of the Evidence

Very Low

Certainty of the evidence for each outcome is very low. This judgement is based on serious risk of bias due to lack of blinding, and very serious imprecision due to the low number of patients and/or observed events and the reliance on a single study.

Rationale

There is currently limited evidence about the impact of favipiravir on patient-relevant outcomes in COVID-19.

The guideline panel has significant concerns about the potential harms of unproven treatments, including the possibility of adverse effects.

We therefore recommend that this treatment should only be administered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

Summary

Evidence informing this recommendation comes from a single randomised trial that compared favipiravir to standard care in patients with COVID-19 [41]. The study included 19 hospitalised adults concomitantly using lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat and/or arbidol.

Certainty of the evidence for each outcome is very low. This judgement is based on serious risk of bias due to lack of blinding, and very serious imprecision due to the low number of patients and/or observed events and the reliance on a single study.

As of 6 May 2020, favipiravir (Avigan) is not approved for use in Australia. The safety profile for favipiravir is incompletely characterised in humans.

Based on the available evidence, there remains significant uncertainty whether favipiravir is more effective and safer than standard care in treating patients with COVID-19.

Referenzen:

[41] Lou Y, Yao H, Hu Z : Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: an exploratory randomized, controlled trial. medRxiv 2020

5.4 Lopinavir/ritonavir

Strong Recommendation Against

For people with COVID-19, only administer lopinavir/ritonavir in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation, including in special populations (e.g. children, pregnant women, people with immunosuppression or chronic disease).

Key Info

Benefits and harms

Important harms

In addition to uncertainty around the benefits for patients with COVID-19, there are well-known side effects and harms. Although most of the information on side effects and harms is derived from long-term use, potential acute harms include: gastrointestinal symptoms, hyperglycaemia, pancreatitis, lipid elevations, hepatic impairment, QT interval prolongation, and PR interval prolongation. Chronic harms include: increased risk of bleeding in patients with haemophilia, fat redistribution and immune reconstitution syndrome, among others. Lopinavir/ritonavir interacts with CYP3A and may result in increased plasma concentrations of the other drugs.

Harms associated with short-term use have been reported in three trials [26][27][12]. These include transient elevation of alanine aminotransferase and gastrointestinal symptoms, such as diarrhoea.

Certainty of the Evidence

Very Low

Certainty of the evidence for each outcome is very low. This judgement is based on serious risk of bias and inconsistency, and very serious imprecision due to the low number of patients and/or the low number of observed events.

Rationale

There is currently limited evidence about the impact of liponavir/ritonavir on patient-relevant outcomes in COVID-19.

The guideline panel has significant concerns about the potential harms of unproven treatments, including the possibility of adverse effects.

In line with the ANZICS, ASID, AHPPC and IDSA recommendations [5][7][10][11], we therefore recommend that disease-modifying treatments should only be administered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

Summary

Evidence informing this recommendation comes from three randomised trials that compared lopinavir/ritonavir plus standard care to standard care alone in patients with COVID-19 [26][27][12]. One study included patients with severe illness [27], another included patients with mild/moderate illness [26] and the third included patients with moderate or severe illness [12].

Two studies provided data specific to mortality, respiratory failure or ARDS and requirement of mechanical ventilation or ECMO [26][27]. All studies provided data on adverse events and serious adverse events. Only one study reported data relating to clinical improvement at day 14 after treatment initiation [27].

Certainty of the evidence for each outcome is very low. This judgement is based on: serious risk of bias due to lack of personnel blinding and selective outcome reporting; serious imprecision due to the low number of patients and/or low number of observed events; and serious inconsistency in respiratory failure/ARDS, adverse events and serious adverse events, which may be related to the difference in illness severity between the studies.

According to the Therapeutic Goods Administration there are well-known side effects and harms associated with lopinavir/ritonavir. Although most of the information on side effects and harms is derived from long-term use, potential acute harms include: gastrointestinal symptoms, hyperglycaemia, pancreatitis, lipid elevations, hepatic impairment, QT interval prolongation, and PR interval prolongation. Chronic harms include: increased risk of bleeding in patients with haemophilia, fat redistribution and immune reconstitution syndrome, among others. Lopinavir/ritonavir interacts with CYP3A and may result in increased plasma concentrations of the other drugs [10].

Based on the available evidence, there remains significant uncertainty whether lopinavir/ritonavir is more effective and safer than standard care in treating patients with COVID-19.

Referenzen:

- [5] Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) : COVID-19 Guidelines (version 1). 2020; Website
 [7] Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) : Interim guidelines for the clinical management of COVID-19 in adults (version 1). 2020; Website

- [10] Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Kaletra (lopinavir/ritonavir) tablets and oral solution (version 32). 2019;Website
- [11] Lopinavir/Ritonavir for COVID-19. [12] Zheng F, Zhou Y, Zhou Z, Ye F, Huang B, Huang Y, Ma J, Zuo QI, Tan X, Xie J, Niu P, Wang W, Xu Y, Peng F, Zhou N, Cai C, Tang W, Xiao X, Li YI, Zhou Z, Zhou Z, Jiang Y, Xie Y, Tan W, Gong G : A novel protein drug, Novaferon, as the potential antiviral drug for COVID-19. medRxiv 2020; 2020.04.24.20077735
- [12] Zheng F, Zhou Y, Zhou Z, Ye F, Huang B, Huang Y, Ma J, Zuo QI, Tan X, Xie J, Niu P, Wang W, Xu Y, Peng F, Zhou N, Cai C, Tang W, Xiao X, Li YI, Zhou Z, Zhou Z, Jiang Y, Xie Y, Tan W, Gong G : A novel protein drug, Novaferon, as the potential antiviral drug for COVID-19. medRxiv 2020; 2020.04.24.20077735
- [26] Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, Mo X, Wang J, Wang Y, Peng P, Chen X, Hong W, Xiao G, Liu J, Zhang L, Hu F, Li F, Zhang F, Deng X, Li L : Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. Med 2020; 2020.03.19.20038984Website
- [27] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang LI, Li C, Yuan YE, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang YI, Li H, Shang L, Wang KE, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng LU, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo LI, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C : A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. New England Journal of Medicine 2020

5.5 Remdesivir

5.5.1 Remdesivir for adults

Weak Recommendation

Whenever possible remdesivir should be administered in the context of a randomised trial with appropriate ethical approval. Use of remdesivir for adults with moderate, severe or critical COVID-19 outside of a trial setting may be considered.

For information on dosages, length of treatment and characteristics of the patients in the trials used for this recommendation, see the Practical info tab below.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation

Benefits and harms

Small net benefit, or little difference between alternatives

The two trials of remdesivir versus standard care provide preliminary evidence suggesting that remdesivir as a 10-day treatment has an acceptable safety profile. However, there remains uncertainty around the benefits and harms of remdesivir for patients with COVID-19. A third trial that compared a 10-day course to a 5-day course was too uncertain to inform decisions regarding length of treatment at this point.

Certainty of the Evidence

Low

Certainty of the evidence for most reported outcomes is low or very low due to serious risk of bias and either serious imprecision or inconsistency in the direction of effect between studies. The exception is serious adverse events, which is considered to be of moderate certainty.

Rationale

The effect of remdesivir on mortality is uncertain but it may decrease the time to recovery. Because of this the Taskforce gives a conditional recommendation for the use of remdesivir both within and outside the context of a randomised trial.

The populations in the three studies published to date approximate to the moderate, severe and critical illness categories outlined in

these guidelines [16][19][38]. The studies had insufficient power to perform adequate subgroup analyses. Beigel 2020, however, reported small numerical differences between study arms in the outcomes of patients with critical COVID-19, but no statistically significant difference in the primary outcome (time to recovery) by baseline disease severity. The Taskforce recommendation to consider use of remdesivir outside of a randomised trial therefore applies to adult patients with moderate, severe or critical COVID-19.

Goldman 2020 compared a 5-day to a 10-day course of treatment, but since there is no established benefit for either approach yet, it remains uncertain that these results can inform the length of treatment.

Clinical Question/ PICO

Population: People with COVID-19
Intervention: Remdesivir
Comparator: Placebo

Summary

Evidence informing this recommendation comes from two randomised trials that compared remdesivir to placebo in patients with COVID-19 [16][38]. One study included 1063 patients with moderate to critical illness [16] and the other included 236 patients with severe to critical illness [38]. In both studies, randomisation was stratified by the level of disease severity, and in particular whether respiratory support was required.

Certainty of the evidence for most outcomes is low (all-cause mortality at day 14 and 28, respiratory failure or ARDS, time to recovery and adverse events) or very low (septic shock, clinical recovery and adverse events leading to discontinuation). The exception is serious adverse events, which is of moderate certainty. These judgements are based on lack of personnel blinding [16] (which is considered of no relevance in mortality) and either serious imprecision (due to low number of patients and/or observed events, reliance on a single study or wide confidence intervals) or inconsistency in the direction of effect between studies.

It is important to note that Beigel 2020 [16] provides preliminary results only and does not provide data for 28-day mortality. As such, this study will remain under surveillance and additional results will be included when they become available.

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [14].

Based on the available evidence, it remains uncertain as to whether remdesivir is more effective and safer than placebo in treating patients with COVID-19.

Clinical Question/ PICO

Population: Patients with severe COVID-19
Intervention: Remdesivir 5-day treatment
Comparator: Remdesivir 10-day treatment

Summary

Evidence informing this recommendation comes from a single randomised trial that compared 5-day to 10-day treatment with remdesivir in hospitalised patients with severe COVID-19. Patients were eligible if they were at least 12 years of age with PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection before randomisation, had radiographic evidence of pulmonary infiltrates and oxygen saturation of 94% or less while breathing ambient air or were receiving supplemental oxygen.

The primary outcome was clinical status on day 14 using a 7-point scale (ranging from hospital discharge to death). Secondary outcomes included adverse events, serious adverse events (including acute respiratory failure/ARDS and septic shock), discontinuation of treatment due to adverse events and clinical recovery.

Certainty of the evidence for each outcome is very low. This judgement is based on serious risk of bias (eligible patients were randomised using an interactive web response system; however no further details were provided and patients in the 10-day group had significantly worse clinical status than those in the 5-day group at enrolment; patients, personnel administering the intervention and outcome assessors were not blinded), and very serious imprecision (only one study with few patients and/or few events).

It is important to note that this publication only presents initial results from the first 400 patients in a trial that includes 6000 patients (NCT04292899). This analysis will be updated when results from the full cohort are available (the primary completion date of the trial is listed as June 2020).

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [14].

Based on the available evidence, it remains uncertain whether a 5-day treatment schedule of remdesivir is more effective and safer than a 10-day treatment schedule.

Referenzen

- [16] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE : Remdesivir for the treatment of Covid-19: preliminary report. New England Journal of Medicine 2020
 [19] Goldman JD, Lye DC, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn M-Y, Nahass RG, Chen Y-S, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggar A, Brainard DM, Towner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Diaz G, Subramanian A : Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. New England Journal of Medicine 2020;
 [38] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu YI, Luo G, Wang KE, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang YI, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang YI, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;

5.5.2 Remdesivir for pregnant patients

Weak Recommendation Against

Use of remdesivir for pregnant patients with COVID-19 outside of a trial setting should not be considered routinely.

As pregnant patients are often excluded from clinical trials, use of remdesivir in this population would be outside a clinical trial setting. Pregnant patients receiving remdesivir should nonetheless be enrolled in national COVID-19 registries. Currently, there is no direct evidence of the effects of remdesivir in pregnant and breastfeeding patients. Information about the patients and the intervention (dosages, duration) in the trials used for this recommendation can be found in the Practical info tab.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation.

Benefits and harms

Small net benefit, or little difference between alternatives

There remains uncertainty around the benefits and harms of remdesivir for pregnant patients with COVID-19. Evidence from a trial comparing a 10-day to a 5-day course was too uncertain to inform decisions regarding length of treatment at this point.

Certainty of the Evidence

Very Low

Certainty of the evidence for most reported outcomes is very low due to serious risk of bias, indirectness and either serious imprecision or inconsistency in the direction of effect between studies. The exception is serious adverse events, which is considered to be of low certainty.

Rationale

There is currently no direct evidence about the impact of remdesivir on outcomes relevant to pregnant and breastfeeding patients with COVID-19 and insufficient data on safety. The effect of remdesivir on mortality is uncertain but it may decrease the time to recovery in non-pregnant adults.

The severity of disease is an important factor when considering the use of remdesivir. For pregnant patients with severe or critical COVID-19, the harm to benefit ratio may differ compared to pregnant patients with mild or moderate illness. The populations in the three studies published to date approximate to the moderate, severe and critical illness categories outlined in these guidelines [16][19][38]. The studies had insufficient power to perform adequate subgroup analyses. Beigel 2020, however, reported small numerical differences between study arms in the outcomes of patients with critical COVID-19, but no statistically significant difference in the primary outcome (time to recovery) by baseline disease severity. Goldman 2020 compared 5-day to a 10-day course of treatment, but since there is no established benefit for either approach yet, it remains uncertain that their results could inform the length of treatment at this point.

Clinical Question/ PICO

Population:	Pregnant patients with COVID-19 [adapted from general adult population]
Intervention:	Remdesivir
Comparator:	Placebo

Summary

Evidence informing this recommendation comes from two randomised trials that compared remdesivir to placebo in adult patients with COVID-19; neither trial included pregnant or breastfeeding patients. One study included 1063 patients with moderate to critical illness [16] and the other included 236 patients with severe to critical illness [38]. The evidence is judged to be applicable to pregnant and breastfeeding patients.

In both studies, randomisation was stratified by the level of disease severity, and in particular whether respiratory support was required. Patients were 18 years of age or older and both studies excluded pregnant and breastfeeding patients. The

mean age of patients receiving remdesivir ranged from 58 to 66 years, with the proportion of women ranging from 35% to 44%. The mean age of those receiving standard care ranged from 59 to 64 years, with the proportion of women ranging from 35% to 36%.

Certainty of the evidence for the majority of outcomes is very low. The exception is serious adverse events, which is considered to be of low certainty. These judgements are based on lack of personnel blinding [16] (which is considered of no relevance in mortality), serious imprecision (due to low number of patients and/or observed events, reliance on a single study or wide confidence intervals) or inconsistency in the direction of effect between studies, and indirectness (due to the absence of pregnant or breastfeeding patients in included studies).

It is important to note that Beigel 2020 [16] provides preliminary results only and does not provide data for 28-day mortality. As such, this study will remain under surveillance and additional results will be included when they become available.

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [14]. There is currently insufficient evidence to assess adverse outcomes following treatment with remdesivir in pregnant and breastfeeding patients.

Based on the available evidence, it remains uncertain as to whether remdesivir is more effective and safer than placebo in treating pregnant patients with COVID-19.

Clinical Question/ PICO

Population: Pregnant patients with severe COVID-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir 5-day treatment
Comparator: Remdesivir 10-day treatment

Summary

Evidence informing this recommendation comes from a single randomised trial that compared 5-day to 10-day treatment with remdesivir in hospitalised patients with severe COVID-19; the trial did not include pregnant patients. Patients were eligible if they were at least 12 years of age with PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection before randomisation, had radiographic evidence of pulmonary infiltrates and oxygen saturation of 94% or less while breathing ambient air or were receiving supplemental oxygen. The evidence is judged to be applicable to pregnant patients.

The primary outcome was clinical status on day 14 using a 7-point scale (ranging from hospital discharge to death). Secondary outcomes included adverse events, serious adverse events (including acute respiratory failure/ARDS and septic shock), discontinuation of treatment due to adverse events and clinical recovery.

Certainty of the evidence for all reported outcomes is very low. This judgement is based on serious risk of bias (eligible patients were randomised using an interactive web response system; however no further details were provided and patients in the 10-day group had significantly worse clinical status than those in the 5-day group at enrolment; patients, personnel administering the intervention and outcome assessors were not blinded), very serious imprecision (only one study with few patients and/or few events) and serious indirectness (population included adults who were not pregnant).

It is important to note that this publication only presents initial results from the first 400 patients in a trial that includes 6000 patients (NCT04292899). This analysis will be updated when results from the full cohort are available (the primary completion date of the trial is listed as June 2020).

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [14].

Based on the available evidence, it remains uncertain whether a 5-day treatment schedule of remdesivir is more effective and safer than a 10-day treatment schedule.

Referenzen

[14] European Medicines Agency: Remdesivir Gilead: summary on compassionate use EMEA/H/K/5622/CU. 2020

[16] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE: Remdesivir for the treatment of Covid-19: preliminary report. New England Journal of Medicine 2020

[38] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu YI, Luo G, Wang KE, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang YI, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang YI, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;

5.5.3 Remdesivir for children or adolescents

Weak Recommendation Against

Use of remdesivir for children or adolescents with COVID-19 outside of a trial setting should not be considered routinely.

If treatment is considered—in exceptional circumstances—it should be in consultation with a clinical reference group, such as the ANZPID COVID-19 Clinical Reference Group. Informed consent from parents/caregivers should also be obtained. Currently, there is no direct evidence for the use of remdesivir in children or adolescents. Information about the patients and the intervention (dosages, duration) in the trials used for this recommendation can be found in the Practical info tab.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation.

Benefits and harms

Small net benefit, or little difference between alternatives

The two trials of remdesivir versus standard care provide preliminary evidence suggesting that remdesivir as a 10-day treatment has an acceptable safety profile. A third trial that compared a 10-day course to a 5-day course was too uncertain to inform decisions regarding length of treatment at this point. The results are based on adults (aged 44 to 75 years)—the trials did not include children and adolescents. There remains uncertainty around the benefits and harms of remdesivir for children and adolescents with COVID-19.

Certainty of the Evidence

Very Low

Certainty of the evidence for most reported outcomes is very low due to serious risk of bias, indirectness and either serious imprecision or inconsistency in the direction of effect between studies. The exception is serious adverse events, which is considered to be of low certainty.

Rationale

The effect of remdesivir on mortality is uncertain but it may decrease the time to recovery and the risk of serious adverse events in adults. Currently, there is no direct evidence for the use of remdesivir in children or adolescents. Because of this the Taskforce gives a conditional recommendation against the use of remdesivir outside the context of a randomised trial for children and adolescents.

The populations in the three studies published to date (adults aged 44-75 years) approximate to the moderate, severe and critical illness categories outlined in this guideline. The studies had insufficient power to perform adequate subgroup analyses. Beigel 2020, however, reported small numerical differences between study arms in the outcomes of patients with critical COVID-19, but no statistically significant difference in the primary outcome (time to recovery) by baseline disease severity. Goldman 2020 compared a 5-day to a 10-day course of treatment, but since there is no established benefit for either approach yet, it remains uncertain that these results can inform the length of treatment.

Clinical Question/ PICO

Population: Children and adolescents with COVID-19 [adapted from general adult population]

Intervention: Remdesivir

Comparator: Placebo

Summary

Evidence informing this recommendation comes from two randomised trials that compared remdesivir to placebo in adult patients with COVID-19; neither trial included children or adolescents. One study included 1063 patients with moderate to critical illness [14] and the other included 236 patients with severe to critical illness [31]. In both studies, randomisation was stratified by the level of disease severity, and in particular whether respiratory support was required. In both studies, patients had to be 18 years of age or older to be included (mean age ranged from 59 to 66 years in the remdesivir group and 59 to 64 years in the control group). The evidence is judged to be applicable to children and adolescents.

Certainty of the evidence for the majority of outcomes is very low. The exception is serious adverse events, which is considered to be of low certainty. These judgements are based on lack of personnel blinding (which is considered of no relevance in mortality) and either serious imprecision (due to low number of patients and/or observed events, reliance on a single study or wide confidence intervals) or inconsistency in the direction of effect between studies. All outcomes were downgraded for indirectness as results were based on adults.

It is important to note that Beigel 2020 [16] provides preliminary results only and does not provide data for 28-day mortality. As such, this study will remain under surveillance and additional results will be included when they become available.

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [14]. There is currently insufficient evidence to assess adverse outcomes following treatment with remdesivir in children or adolescents.

Based on the available evidence, it remains uncertain as to whether remdesivir is more effective and safer than placebo in treating children or adolescents with COVID-19.

Clinical Question/ PICO

Population: Children and adolescents with severe COVID-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir 5-day treatment
Comparator: Remdesivir 10-day treatment

Summary

Evidence informing this recommendation comes from a single randomised trial that compared 5-day to 10-day treatment with remdesivir in hospitalised patients with severe COVID-19; the trial did not include children or adolescents. Patients were eligible if they were at least 12 years of age with PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection before randomisation, had radiographic evidence of pulmonary infiltrates and oxygen saturation of 94% or less while breathing ambient air or were receiving supplemental oxygen. The median age reported in the trial was 61 years [IQR 50-69] for the 5-day group and 62 years [IQR 50-71] for the 10-day group. The evidence is judged to be applicable to children and adolescents.

The primary outcome was clinical status on day 14 using a 7-point scale (ranging from hospital discharge to death). Secondary outcomes included adverse events, serious adverse events (including acute respiratory failure/ARDS and septic shock), discontinuation of treatment due to adverse events and clinical recovery.

Certainty of the evidence for all reported outcomes is very low. This judgement is based on serious risk of bias (eligible patients were randomised using an interactive web response system; however no further details were provided and patients in the 10-day group had significantly worse clinical status than those in the 5-day group at enrolment; patients, personnel administering the intervention and outcome assessors were not blinded), and very serious imprecision (only one study with few patients and/or few events).

It is important to note that this publication only presents initial results from the first 400 patients in a trial that includes 6000 patients (NCT04292899). This analysis will be updated when results from the full cohort are available (the primary completion date of the trial is listed as June 2020).

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [14].

Based on the available evidence, it remains uncertain whether a 5-day treatment schedule of remdesivir is more effective and safer than a 10-day treatment schedule.

Referenzen

- [14] European Medicines Agency: Remdesivir Gilead: summary on compassionate use EMEA/H/K/5622/CU. 2020
 [16] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE: Remdesivir for the treatment of Covid-19: preliminary report. New England Journal of Medicine 2020
 [38] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu YI, Luo G, Wang KE, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang YI, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang YI, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;

5.6 Ruxolitinib

Strong Recommendation Against

For people with COVID-19, only administer ruxolitinib in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation, including in special populations (e.g. children, pregnant women, people with immunosuppression or chronic disease).

Key Info

Benefits and harms

Important harms

In addition to uncertainty around the benefits for patients with COVID-19, there are well-known side effects and harms. Although most of the information on side effects and harms is derived from long-term use, potential harms include thrombocytopenia and other haematological adverse reactions and increased incidence of bacterial and other infections.

Certainty of the Evidence

Very Low

Certainty of the evidence is low for mortality and very low for all other outcomes due to serious risk of bias (lack of blinding of outcome assessors) and very serious imprecision (due to the low number of patients and observed events).

Rationale

There is currently limited evidence about the impact of ruxolitinib on patient-relevant outcomes in COVID-19.

The guideline panel has significant concerns about the potential harms of unproven treatments, including the possibility of adverse effects.

We therefore recommend that these treatments should only be administered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

Summary

Evidence informing this recommendation comes from a single randomised trial that compared ruxolitinib to placebo (vitamin C) in 41 hospitalised adult patients with severe COVID-19 [48].

Certainty of the evidence is low for all-cause mortality and very low for all other outcomes. This judgement is based on serious risk of bias due to lack of blinding of outcome assessors, and very serious imprecision due to the low number of patients and observed events and the reliance on a single study. Mortality was not downgraded for risk of bias as this outcome is unlikely to be biased by lack of blinding.

The Therapeutic Goods Administration highlights several potential side effects associated with the use of ruxolitinib, including thrombocytopenia and other haematological adverse reactions and increased incidence of bacterial and other infections. Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and non-melanoma skin cancer have also been reported in patients treated with ruxolitinib [51].

Based on the available evidence, there remains significant uncertainty whether ruxolitinib is more effective and safer than standard care in treating patients with COVID-19.

Referenzen

[48] Cao Y, Wei J, Zou L: Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-2019): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2020; Pubmed Journal Website
[51] Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Jakavi (ruxolitinib).

5.7 Hydroxychloroquine

Strong Recommendation Against

For people with COVID-19, only administer hydroxychloroquine in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation, including in special populations (e.g. children, pregnant women, people with immunosuppression or chronic disease).

Several cohort studies exploring harms have been published and we are currently assessing the evidence. One study has subsequently been retracted [32] and is not being considered by the Taskforce.

Key Info

Benefits and harms

Important harms

In addition to uncertainty around the benefits for patients with COVID-19, there are well-known harms, with potentially severe adverse events. Although most of the information on side effects and harms is derived from long-term use, potential acute harms include prolonged QT interval and lowered convulsive threshold. Long-term harms include retinopathy and chronic cardiac myopathy, among several others.

There are several known and potential interactions with other drugs. Overdose of hydroxychloroquine may have potentially fatal complications. In pregnancy, it is only recommended when benefits outweigh harms.

Certainty of the Evidence

Very Low

Certainty of the evidence for each outcome is very low due to serious risk of bias and the low numbers of trials and patients for some outcomes. There was also inconsistency in the results across trials.

Rationale

There is currently limited evidence about the impact of hydroxychloroquine on patient-relevant outcomes for COVID-19.

The guideline panel has significant concerns about the potential harms of unproven treatments, including the possibility of adverse effects.

In line with the ANZICS, ASID, AHPPC and IDSA recommendations [5][7][10][11], we therefore recommend that disease-modifying treatments should only be administered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

Summary

Evidence informing this recommendation comes from three randomised trials that compared hydroxychloroquine sulfate plus standard care to standard care alone [24][25][28]. Two studies focused on patients experiencing moderate illness [24][25] and one on patients with mild, moderate and severe illness [28].

Each study was limited in the number of relevant outcomes reported. All three reported the number of individuals experiencing one or more adverse events (two studies reported the incidence of severe adverse events [13][28] and virological clearance at day 7 after treatment initiation [12][28], one study reported mortality [25]). None reported the incidence of respiratory failure/ARDS or requirement for mechanical ventilation/ECMO.

Certainty of the evidence for each outcome is very low. This judgement is based on: serious risk of bias due to unclear reporting of sequence generation and allocation concealment [24][25] and lack of blinding of patients and personnel [28]; and very serious imprecision due to the low number of patients and/or low number of observed events. The exception was adverse events, in which certainty was low due to serious risk of bias and imprecision.

According to the Therapeutic Goods Administration known acute harms for hydroxychloroquine include prolonged QT interval and lowered convulsive threshold. Long-term harms of relevance include retinopathy and chronic cardiac myopathy [30]. There are several known and potential interactions with other drugs [30]. Overdose of hydroxychloroquine may have potentially fatal complications. In pregnancy, it is only recommended when benefits outweigh harms [30].

Based on the available evidence, there remains significant uncertainty whether hydroxychloroquine/chloroquine is more effective and safer than standard care in treating patients with COVID-19.

Referenzen

- [5] Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) : COVID-19 Guidelines (version 1). 2020; Website
- [7] Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) : Interim guidelines for the clinical management of COVID-19 in adults (version 1). 2020; Website
- [10] Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Kaletra (lopinavir/ritonavir) tablets and oral solution (version 32). 2019; Website
- [11] Lopinavir/Ritonavir for COVID-19.
- [12] Zheng F, Zhou Y, Zhou Z, Ye F, Huang B, Huang Y, Ma J, Zuo QI, Tan X, Xie J, Niu P, Wang W, Xu Y, Peng F, Zhou N, Cai C, Tang W, Xiao X, Li Yi, Zhou Z, Zhou Z, Jiang Y, Xie Y, Tan W, Gong G : A novel protein drug, Novaferon, as the potential antiviral drug for COVID-19. medRxiv 2020; 2020.04.24.20077735
- [13] Remdesivir for COVID-19
- [24] Chen J, Liu D, Lui L : A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2020; 49(2):215-9 Pubmed Journal
- [25] Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang Z : Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020; 2020.03.22.20040758
- [28] Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q : Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020;
- [30] Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Plaquenil (hydroxychloroquine sulfate). Dec 2019

5.8 Convalescent plasma

Strong Recommendation Against

For people with COVID-19, only administer convalescent plasma in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation, including in special populations (e.g. children, pregnant women, people with immunosuppression or chronic disease).

Key Info

Benefits and harms

There is uncertainty around the benefits and harms associated with the use of convalescent plasma for patients with COVID-19.

Certainty of the Evidence

Very Low

Certainty of the evidence is low for mortality and very low all other outcomes due to serious risk of bias (lack of blinding of outcome assessors) and very serious imprecision (due to the low number of patients and observed events).

Rationale

There is currently limited evidence about the impact of convalescent plasma on patient-relevant outcomes in COVID-19.

The guideline panel has significant concerns about the potential harms of unproven treatments, including the possibility of adverse effects.

We therefore recommend that this treatment should only be administered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

Summary

Evidence informing this recommendation comes from a single randomised trial that compared convalescent plasma to standard care in 103 hospitalised adult patients with severe or critical COVID-19 [46].

Certainty of the evidence is low for all-cause mortality and very low for all other outcomes. This judgement is based on serious risk of bias due to lack of blinding, and very serious imprecision due to the low number of patients and observed events and the reliance on a single study. Mortality was not downgraded for risk of bias as this outcome is unlikely to be biased by lack of blinding.

Information pertaining to the safety of convalescent plasma for the treatment of COVID-19 is not currently available. The present study did not clearly state the total number of adverse events associated with its use.

Based on the available evidence, there remains significant uncertainty whether convalescent plasma is more effective and safer than standard care in treating patients with COVID-19.

Referenzen:

[46] Li L, Zhang W, Hu YU, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y, Ren L, Wei Q, Mei H, Hu C, Tao C, Yang RU, Wang J, Yu Y, Guo Y, Wu X, Xu Z, Zeng LI, Xiong N, Chen L, Wang J, Man N, Liu YU, Xu H, Deng E, Zhang X, Li C, Wang C, Su S, Zhang L, Wang J, Wu Y, Liu Z: Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020;

5.9 Interferon β -1a

Strong Recommendation Against

For people with COVID-19, only administer interferon β -1a in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates the Taskforce will review and update this recommendation, including in special populations (e.g. children, pregnant women, people with immunosuppression or chronic disease).

Key Info

Benefits and harms

Important harms

In addition to uncertainty around the benefits for patients with COVID-19, there are well-known side effects and harms associated with the use of interferon β -1a including thrombotic microangiopathy, hepatic injury, nephrotic syndrome and depression with suicidal ideation.

Certainty of the Evidence

Very Low

Certainty of the evidence is low for mortality and very low for all other outcomes due to very serious risk of bias (lack of blinding, non-reporting of allocation method and potential for missing outcome data) and very serious imprecision (low number of patients and observed events).

Rationale

There is currently limited evidence about the impact of interferon β -1a on patient-relevant outcomes in COVID-19.

The guideline panel has significant concerns about the potential harms of unproven treatments, including the possibility of adverse effects.

We therefore recommend that these treatments should only be administered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

Summary

Evidence informing this recommendation comes from a single randomised trial that compared interferon beta-1a with standard care in 81 hospitalised adult patients with severe COVID-19 [47].

Certainty of the evidence is low for all-cause mortality and very low for all other outcomes. This judgement is based on serious risk of bias due to lack of blinding and insufficient information regarding allocation concealment and potential missing outcome data, and very serious imprecision due to the low number of patients and observed events and the reliance on a single study. Mortality was not downgraded for risk of bias as this outcome is unlikely to be biased by lack of blinding.

The Therapeutic Goods Administration highlights several potential side effects associated with the use of interferon beta-1a, including thrombotic microangiopathy, hepatic injury, nephrotic syndrome and depression with suicidal ideation. The use of interferon beta-1a is also associated with immune reactions that can produce flu-like symptoms [49][50].

Based on the available evidence, there remains significant uncertainty whether interferon beta-1a is more effective and safer than standard care in treating patients with COVID-19.

Referenzen:

[47] Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H: Efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19: a randomized clinical trial. MedRxiv 2020; Website

[49] Therapeutic Goods Administration: Australian Product Information: Rebif (interferon beta-1a). 2020; Website

[50] Therapeutic Goods Administration: Australian Product Information: Avonex (interferon beta-1a). 2019;

5.10 Other disease-modifying treatments

Consensus Recommendation

For people with COVID-19, only administer disease-modifying treatments in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

The Taskforce is continually monitoring research on disease-modifying treatments. As evidence accumulates regarding the use of these treatments, the Taskforce will review and update this recommendation, including in special populations (e.g. children, pregnant women, people with immunosuppression or chronic disease).

Key Info

Benefits and harms

Currently, there is no direct evidence available to inform the potential benefits or harms of other disease-modifying treatments in patients with COVID-19.

Certainty of the Evidence

We have no COVID-19 specific randomised trials for many of the potential disease-modifying treatments.

Rationale

There is currently limited evidence about the impact of other disease-modifying treatments on patient-relevant outcomes in COVID-19.

The guideline panel has significant concerns about the potential harms of unproven treatments, including the possibility of adverse effects.

In line with the ANZICS, ASID, AHPPC and IDSA recommendations^{[5][7][22][23]}, we therefore recommend that disease-modifying treatments should only be administered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

Adaptation

The recommendation for use of antivirals and other disease-modifying treatments is adapted from published recommendations by ANZICS [5], Surviving Sepsis Campaign [54], JAMA [25], Institute of Tropical Medicine (Belgium) [26], Department of Infectious Diseases at Austin Health (Australia), BMJ Best Practice [6], Alfred Health (Australia) [4], Australasian Society of Infectious Diseases [7], National Institute for the Infectious Diseases (Italy) [3] and Zhejiang University School of Medicine (China) [2]

Referenzen

- [2] First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine: Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. 2020;
- [3] Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA, Lepore L, Mondì A, Palmieri F, D'Offizi G, Marchioni L, Murachelli S, Ippolito G, Antinori A: National Institute for the Infectious Diseases "L. Spallanzani" IRCCS. Recommendations for COVID-19 Clinical Management. Infectious Disease Reports 2020;12(1): Pubmed Journal
- [4] Alfred Health: Clinical management guideline for hospitalised patients on the ward with COVID-19 (version 5). 2020;
- [5] Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS): COVID-19 Guidelines (version 1). 2020; Website
- [6] Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R: BMJ Best Practice: COVID-19. BMJ 2020; [5] Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS): COVID-19 Guidelines (version 1). 2020; Website
- [7] Australasian Society for Infectious Diseases (ASID): Interim guidelines for the clinical management of COVID-19 in adults (version 1). 2020; Website
- [22] Australian Health Protection Principal Committee (AHPPC): AHPPC coronavirus (COVID-19) statements on 7 Apr 2020. Advice on off-label medicines for treatment and prophylaxis of COVID-19. 2020; Website
- [23] Bhimraj A: Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With COVID-19. Clinical Infectious Diseases 2020;
- [25] Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang Z: Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020; 2020.03.22.20040758 Journal Website
- [26] Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, Mo X, Wang J, Wang Y, Peng P, Chen X, Hong W, Xiao G, Liu J, Zhang L, Hu F, Li F, Zhang F, Deng X, Li L : Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patient with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. Med 2020; 2020.03.19.20038984
- [54] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb YM, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dziera A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belle-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti J, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A : Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019

7. Respiratory support

Consensus Recommendation

Guiding principles of care

For patients with COVID-19 for whom respiratory support (HFNO/NIV) is being considered, decisions should balance likelihood of patient benefit against the risk of infection for healthcare workers. For patients with COVID-19 receiving respiratory support (HFNO/NIV) or requiring intubation, use single rooms or negative pressure rooms wherever possible and ensure contact, droplet and airborne precautions are in place.

The relative risk of infection to healthcare workers associated with specific oxygen therapies remains uncertain and may vary from site to site.

7.1 High-flow nasal oxygen therapy

Recommendation Strength Not Set

High-flow nasal oxygen (HFNO) therapy is a form of respiratory support where oxygen is delivered, often in conjunction with compressed air and humidification. It delivers high flow oxygen via large diameter nasal cannula that is humidified and heated. Flow rates can be given up to 60 L/min in adults and 25 L/min in children with an oxygen/air blender supplying oxygen at 21-100%.

High-flow humidified oxygen should be considered when unable to maintain $\text{SaO}_2 \geq 92\%$ despite conventional oxygen delivery at > 6 L/min or an $\text{FiO}_2 0.4$

Strong Recommendation

In **negative pressure rooms**, use high-flow nasal oxygen (HFNO) therapy for patients with hypoxaemia associated with COVID-19, ensuring it is used with caution and strict attention is paid to staff safety.

Use the lowest flow necessary to maintain oxygen saturation $\geq 92\%$.

Weak Recommendation

In **single rooms or shared ward spaces with cohorting of confirmed COVID-19 patients only**, consider using high-flow nasal oxygen (HFNO) therapy for patients with hypoxaemia associated with COVID-19, ensuring it is used with caution and strict attention is paid to staff safety.

Use the lowest flow necessary to maintain oxygen saturation $\geq 92\%$.

Strong Recommendation Against

In **shared wards or emergency department cubicles** do not use high-flow nasal oxygen (HFNO) therapy for patients with hypoxaemia associated with COVID-19.

Strong Recommendation Against

During **inter-hospital patient transfer/retrieval** do not use high-flow nasal oxygen (HFNO) therapy for patients with hypoxaemia associated with COVID-19.

7.2 Non-invasive ventilation

Recommendation Strength Not Set

Non-invasive ventilation (NIV), also known as non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) or bilevel positive pressure support (BiPAP), is a form of respiratory support. Bilevel positive pressure is delivered throughout the respiratory cycle by a firm-fitting nasal-face mask. The patient breathes spontaneously and triggers the device to cycle.

A higher level of pressure is provided during the inspiratory phase to enhance ventilation, while a lower level of continuous positive pressure is delivered during the expiratory phase (also known as positive end-expiratory pressure or PEEP). Supplemental oxygen can also be delivered through the device.

Consensus Recommendation

In **negative pressure rooms**, consider using NIV therapy for patients with hypoxaemia associated with COVID-19, ensuring it is used with caution and strict attention is paid to staff safety.

Consensus Recommendation

In **single rooms or shared ward spaces with cohorting of confirmed COVID-19 patients only**, consider using NIV therapy for patients with hypoxaemia associated with COVID-19, ensuring it is used with caution and strict attention is paid to staff safety.

Consensus Recommendation

In **shared wards or emergency department cubicles**, do not use NIV therapy for patients with hypoxaemia associated with COVID-19.

Consensus Recommendation

During inter-hospital patient transfer/retrieval, do not use NIV therapy for patients with hypoxaemia associated with COVID-19.

Consensus Recommendation

In patients with COVID-19 for whom NIV is appropriate for an alternate clinical presentation (e.g. concomitant COPD with type 2 respiratory failure and hypercapnoea, APO), ensure airborne and other infection control precautions are optimised.

7.3 Respiratory management of the deteriorating patient

Consensus Recommendation

In patients with COVID-19 who are deteriorating, consider early endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation.

Patients can deteriorate rapidly 5 to 10 days after onset of symptoms.

7.4 Videolaryngoscopy

Weak Recommendation

In adults with COVID-19 undergoing endotracheal intubation, consider using videolaryngoscopy over direct laryngoscopy if available and the operator is trained in its use.

7.5 Neuromuscular blockers

Recommendation Strength Not Set

Neuromuscular blocking agents (NMBAs) are a pharmaceutical intervention that may facilitate protective lung ventilation in patients who are mechanically ventilated with moderate to severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). NMBAs may reduce patient-ventilator dyssynchrony and facilitate improved oxygenation by various mechanisms, including reducing the inspiratory muscle effort and the work of breathing, and reducing ventilator-induced lung injury.

Weak Recommendation Against

For mechanically ventilated adults with COVID-19 and moderate to severe ARDS, do not routinely use continuous infusions of neuromuscular blocking agents (NMBAs).

However, if protective lung ventilation cannot be achieved, consider using NMBAs for up to 48 hours. If indicated, consider cisatracurium as first-line agent, if cisatracurium is not available alternatives include atracurium or vecuronium by infusion.

7.6 Positive end-expiratory pressure

Consensus Recommendation

For mechanically ventilated adults with COVID-19 and moderate to severe ARDS, consider using a higher PEEP strategy (PEEP > 10 cm H₂O) over a lower PEEP strategy.

7.7 Prone positioning

Recommendation Strength Not Set

Positioning the patient in a face-down (prone) position may help to open up (recruit) collapsed alveoli and improve oxygen levels in the blood.

Consensus Recommendation

For mechanically ventilated adults with COVID-19 and hypoxaemia despite optimising ventilation, consider prone positioning.

Current reports suggest prone ventilation is effective in improving hypoxia associated with COVID-19. This should be done in the context of a hospital guideline that includes suitable personal protective equipment (PPE) for staff, and that minimises the risk of adverse events, e.g. accidental extubation.

Consensus Recommendation

For adults with COVID-19 and respiratory symptoms who are receiving any form of supplemental oxygen therapy and have not yet been intubated, consider prone positioning. When positioning a patient in prone, ensure it is used with caution and close monitoring of the patient. Patients who are deteriorating should be considered for early endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation.

7.8 Recruitment manoeuvres

Recommendation Strength Not Set

Patients receiving respiratory support are at an increased risk of lung injury. Recruitment manoeuvres are used to open up ('recruit') collapsed alveoli and are a common element of an 'open lung approach' to protect the lungs during mechanical ventilation. The manoeuvres use a sustained increase in airway pressure to re-open collapsed alveoli.

Types of manoeuvres include: prolonged high continuous positive airway pressure; progressive incremental increases in positive end-expiratory pressure at a constant driving pressure (incremental PEEP, stepwise or staircase); and high driving pressures.

Consensus Recommendation

For mechanically ventilated adults with COVID-19 and hypoxaemia despite optimising ventilation, consider using recruitment manoeuvres.

If recruitment manoeuvres are used, do not use staircase or stepwise (incremental PEEP) recruitment manoeuvres.

7.9 Extracorporeal membrane oxygenation

Recommendation Strength Not Set

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a form of life support that removes blood from the body via large cannulae, oxygenates and removes carbon dioxide from the blood external to the patient, and then returns the blood to the body.

Venovenous (VV) ECMO provides oxygenation support for the lungs only, while venoarterial (VA) ECMO supports the heart and lungs.

Consensus Recommendation

In mechanically ventilated adults with COVID-19 and refractory hypoxaemia (despite optimising ventilation, use of rescue therapies and proning), consider using venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO) if available, or referring the patient to an ECMO centre.

Due to the resource-intensive nature of ECMO and the need for experienced centres, healthcare workers and infrastructure, ECMO should only be considered in carefully selected patients with COVID-19 and severe ARDS.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)
am 29.06.2020

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Pneumonia, Viral] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees
#6	(coronavirus* OR (corona NEXT virus*)):ti,ab,kw
#7	(Covid19 OR "Covid 19" OR 2019ncov OR 19ncov OR cov2 OR ncov19 OR ncov2019 OR (ncov NEAR/3 2019) OR (ncov NEAR/3 19)):ti,ab,kw
#8	((cov*) NEAR/3 (novel OR new OR 2019 OR 19 OR infection* OR disease* OR wuhan OR pneumonia* OR pneumonitis OR SARS OR SARS2)):ti,ab,kw
#9	(viral OR virus*):ti,ab,kw AND (pneumonia* OR pneumonitis OR ((Lung* OR pulmonary) AND inflammation*)):ti,ab,kw
#10	("Severe Acute Respiratory Syndrome" OR SARS OR "severe acute respiratory infection" OR "severe acute respiratory infections" OR SARI):ti,ab,kw
#11	{OR #1-#10}
#12	#11 with Cochrane Library publication date Between Jun 2015 and Jun 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.06.2020

#	Suchfrage
1	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept]
2	Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/rehabilitation[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/complications[mh:noexp]
3	"Pneumonia, Viral"/therapy[MeSH Terms]
4	Severe Acute Respiratory Syndrome/therapy[MeSH Terms]
5	"COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]
6	Coronavirus[MeSH Terms] OR SARS Virus[MeSH Terms]
7	Coronavirus[tiab] OR corona virus*[tiab]
8	Covid19[tiab] OR "Covid 19"[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR 19ncov[tiab] OR cov2[tiab] OR ncov19[tiab] OR ncov2019[tiab] OR (ncov[tiab] AND 2019[tiab]) OR (ncov[tiab] AND 19[tiab])
9	(cov[tiab]) AND (novel[tiab] OR new[tiab] OR 2019[tiab] OR 19[tiab] OR infection*[tiab] OR disease*[tiab] OR wuhan[tiab] OR pneumonia*[tiab] OR pneumonitis[tiab] OR SARS[tiab] OR SARS2[tiab])
10	(Viral[tiab] OR virus*[tiab]) AND (pneumonia*[tiab] OR pneumonitis[tiab] OR ((Lung*[tiab] OR pulmonary[tiab]) AND inflammation*[tiab]))

11	"Severe Acute Respiratory Syndrome"[tiab] OR SARS[tiab] OR "severe acute respiratory infection"[tiab] OR "severe acute respiratory infections"[tiab] OR SARI[tiab]
12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #13
15	(#14) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[spb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
16	(#15) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
18	(#17) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.06.2020

#	Suchfrage
1	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept]
2	"COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]
3	Severe Acute Respiratory Syndrome [MeSH Terms]
4	"Pneumonia, Viral"[MeSH Major Topic]

5	(Viral[ti] OR virus*[ti]) AND (pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti] OR ((Lung*[ti] OR pulmonary[ti]) AND inflammation*[ti]))
6	"Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR SARS[ti] OR "severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	Coronavirus Infections[mh:noexp]
9	Coronavirus[MeSH Major Topic] OR SARS Virus[MeSH Major Topic]
10	Coronavirus[tiab] OR corona virus*[tiab]
11	Covid19[tiab] OR "Covid 19"[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR 19ncov[tiab] OR cov2[tiab] OR ncov19[tiab] OR ncov2019[tiab] OR (ncov[tiab] AND 2019[tiab]) OR (ncov[tiab] AND 19[tiab])
12	(cov[tiab]) AND (novel[tiab] OR new[tiab] OR 2019[tiab] OR 19[tiab] OR infection*[tiab] OR disease*[tiab] OR wuhan[tiab] OR pneumonia*[tiab] OR pneumonitis[tiab] OR SARS[tiab] OR SARS2[tiab])
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	(pneumonia*[tiab] OR pneumonitis[tiab] OR ((Lung*[tiab] OR pulmonary[tiab]) AND inflammation*[tiab]))
15	"Severe Acute Respiratory Syndrome"[tiab] OR SARS[tiab] OR "severe acute respiratory infection"[tiab] OR "severe acute respiratory infections"[tiab] OR SARI[tiab] OR "respiratory failure"[tiab] OR "respiratory distress"[tiab]
16	#14 OR #15
17	#13 AND #16
18	#7 OR #17
19	(#18) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
20	(#19) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	(#20) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al.** Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46(5):854-887.
2. **Chowdhury MS, Rathod J, Gernsheimer J.** A rapid systematic review of clinical trials utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a treatment for COVID-19. *Acad Emerg Med* 2020;27(6):493-504.
3. **Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sen S.** An updated systematic review of the therapeutic role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Clin Drug Investig* 2020;40(7):591-601.
4. **Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, Norris SL, Calmy A, Doherty M.** Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. *J Int AIDS Soc* 2020;23(4):e25489.
5. **Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM.** Hydroxychloroquine or Chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Ann Intern Med* 2020 [Epub ahead of print].
6. **Infectious Diseases Society of America (IDSA).** Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 2.1.0 [online]. 25.06.2020. Arlington (USA): IDSA; 2020. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v2.1.0.pdf>.
7. **Liu W, Zhou P, Chen K, Ye Z, Liu F, Li X, et al.** Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020 [Epub ahead of print].
8. **National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [online]. Melbourne (AUS): National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2020. [Zugriff: 24.06.2020]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/f3353e72-acc5-4370-8eb4-345982efdfce/published_guideline_4287-9_0.pdf.
9. **Rodrigo C, Fernando SD, Rajapakse S.** Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2020 [Epub ahead of print].
10. **Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al.** Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92(7):776-785.
11. **Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A.** Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):589-596.
12. **Ye Z, Rochweg B, Wang Y, Adhikari NK, Murthy S, Lamontagne F, et al.** Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ* 2020;192(20):E536-E545.

13. **Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, Liu YX, Le KJ, Cui M, et al.** Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2020;157:104872.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 24.07.2020

Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren, die wegen einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung im Krankenhaus behandelt werden.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der „Behandlung von erwachsenen Patienten, die wegen einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung/ Lungenentzündung im Krankenhaus behandelt werden“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Etwa 80 % der Fälle mit einer COVID-19 Erkrankung verlaufen mild bis moderat und sind ambulant behandelbar. Bei etwa 20 % der Infizierten/Erkrankten kann es im Verlauf zu einer Verschlechterung meist innerhalb von 7–10 Tagen kommen mit klinischer Dyspnoesymptomatik und stationärer Behandlungspflichtigkeit. Eine solchermaßen schwere COVID-19 Lungenerkrankung bzw. Lungenentzündung ist klinisch gekennzeichnet durch pulmonale Infiltrate mit Gasaustauschstörung und Hypoxämie ($\text{SaO}_2 < 90\%$) sowie schwere Luftnotsymptomatik mit erhöhter Atemfrequenz und Fieber.

Der Behandlungsstandard in Deutschland (Stand Juli 2020) ist orientiert am klinischen Schweregrad und besteht in erster Linie aus supportiven Maßnahmen (1).

Hierzu zählt die Behandlung der Luftnot und Hypoxämie durch

- frühzeitige Sauerstoffgabe, sofern möglich bereits Bauchlagerung bei wachen Patienten („awake proning“) ggf. auch high-flow Sauerstoff nasal und atemunterstützende Maßnahmen in Form nicht-invasiver Beatmung (NIV), bzw. auch invasiver Beatmung bis hin zum extrakorporalen Lungenersatzverfahren (ECMO) im Einzelfall.
- Des Weiteren je nach Vorliegen von Begleiterkrankungen bilanzierte Flüssigkeitstherapie, Thromboseprophylaxe aufgrund des erhöhten Thromboembolierisikos und bei Hinweisen auf eine bakterielle Superinfektion eine kalkulierte Antibiotikatherapie bzw. Sepsistherapie nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie (2), falls dies klinisch geboten erscheint.

Eine über diesen skizzierten supportiven Behandlungsstandard, der sich auch in der Versorgungspraxis etabliert hat, hinausgehende spezifische medikamentöse Therapie der Grunderkrankung ist bis dato in Deutschland nicht verfügbar gewesen.

Aufgrund einer Empfehlung des CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) vom 25.6.2020 (3) erteilte die Europäische Kommission am 03.07.2020 eine bedingte Zulassung des Wirkstoffs Remdesivir (Veklury®) zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die eine zusätzliche Sauerstoffgabe benötigen (4). Das Nukleotid-Analogon Remdesivir ist ein RNA-Polymerase-Inhibitor, der die Replikation von Coronaviren hemmen kann und ursprünglich zur Behandlung von Ebola-Infektionen entwickelt wurde. Die aktuelle EMA-Entscheidung zur bedingten Zulassung beruht im wesentlichen auf vorläufigen Ergebnissen einer von den National Institutes of Health (NIH) initiierten multizentrischen doppelblinden randomisierten Phase-III-Studie bei 1063 hospitalisierten COVID-19-Patienten (Adaptive COVID-19 Treatment Trial,

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 24.07.2020

Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren, die wegen einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung im Krankenhaus behandelt werden.

ACTT-1) (5). Patienten, die Remdesivir erhielten, hatten eine statistisch signifikant verkürzte mediane Zeit bis zur Genesung (recovery) im Median von 11 Tagen gegenüber der Placebogruppe mit 15 Tagen. In Subgruppenanalysen war der Effekt am deutlichsten bei Patienten, die Sauerstoff erhielten. Patienten, die beatmet wurden bzw. einen extrakorporalen Lungenersatz (ECMO) erhielten, profitierten nicht von der Therapie. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass ein Therapieeffekt in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung nicht mehr besteht und daher ein frühzeitiger Einsatz eher anzustreben ist. Bezüglich der Mortalität war diese in der Remdesivir-Gruppe tendenziell geringer nach 14 Tagen mit 7,1 % vs. 11,9 % in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ($p = 0,059$).

Nach Ansicht der EMA überwiegt der Nutzen der sofortigen Verfügbarkeit von Remdesivir die potenziellen Risiken, die aus den noch nicht vorliegenden vollständigen klinischen Daten resultieren könnten. Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet bis Dezember 2020 Abschlussberichte seiner Studien vorzulegen. Weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit müssen gesammelt und regelmäßig überprüft werden (6).

Laut einer Oxford-Studie (RECOVERY-Studie) kann eine niedrig-dosierte Behandlung mit dem Steroid Dexamethason die Sterblichkeitsrate schwer erkrankter COVID-19-Patienten deutlich senken (7):

- Mehr als 11.500 Patienten, die seit März 2020 an 175 Kliniken des britischen Gesundheitsdienstes (NHS) wegen COVID-19 behandelt wurden, erhielten Dexamethason.
- Ohne Behandlung mit Dexamethason lag die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die klinisch beatmet werden mussten, bei 41 %. Von Menschen, die Sauerstoff erhielten, aber selbst atmen konnten, starben 25 %. Und bei Patienten, die nicht mit zusätzlichem Sauerstoff versorgt wurden, lag die Sterblichkeitsrate bei 13 %.
- Dexamethason wirkt entzündungshemmend und hilft, wenn es zu einer übermäßigen Reaktion des Immunsystems, die auch bei schweren Verläufen von COVID-19-Patienten auftritt (1).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung bzw. Lungenentzündung“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ein Kriterium einer Behandlungsentscheidung stellt der Zeitpunkt der Erkrankung dar, d. h. dass in der Frühphase der Erkrankung (etwa bis 10 Tage nach Symptombeginn) eher ein Nutzen einer antiviral wirksamen Medikation zu erwarten ist als in der Spätphase der Erkrankung, die durch eine Hyperinflammation gekennzeichnet ist. Ergänzend bzw. darüber hinaus als weiteres Kriterium das Ausmaß der Gasaustauschstörung und der dadurch notwendigen Sauerstoff- bzw. apparativen Therapienotwendigkeit ergibt. So zeigen die vorläufigen Ergebnisse der ACTT-1-Studie, dass in den Subgruppenanalysen beatmungspflichtige Patienten keinen Vorteil einer Remdesivir-Behandlung erfahren. (5)

Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen:

Patienten mit einer COVID-19 Erkrankung mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 24.07.2020

Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren, die wegen einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung im Krankenhaus behandelt werden.

Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Bei Vorliegen einer COVID-19-Pneumonie mit Sauerstoffpflichtigkeit sollte die Therapie mit Remdesivir möglichst frühzeitig eingeleitet werden. Bei Patienten unter nicht-invasiver oder invasiver Beatmungstherapie inkl. ECMO wurde kein Nutzen gezeigt.

Eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit invasiver Beatmung oder Sauerstoff-Therapie mit einer Krankheitsdauer von mindestens sieben Tagen kann indiziert sein. Bei Patienten ohne Atmungsunterstützung besteht weiterhin keine Indikation einer Therapie mit Dexamethason, nach den Auswertungen der RECOVERY-Studie könnte sogar die Mortalität erhöht sein.

((1): siehe Grafik 1, Seite 12), (5;7)

Literatur

1. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB), Feldt T, Guggemos W et al.: Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.html (letzter Zugriff: 23. Juli 2020). 2020.
2. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M et al.: S3-Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf (letzter Zugriff: 23. Juli 2020). Federführend herausgegeben von der Deutschen Sepsis Gesellschaft e. V.; AWMF-Register Nr. 079-001. Stand: 31.12.2018, redaktionelle Änderungen ausgetauscht 12.03. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): European Public Assessment Report "Veklury®" (summary of opinion): https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-veklury_en.pdf (letzter Zugriff: 20. Juli 2020). EMA/CHMP/311506/2020; Amsterdam, 25. Juni 2020.
4. European Medicines Agency (EMA): Treatment and vaccines for COVID-19 – Remdesivir: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19#remdesivir-section> (letzter Zugriff: 23. Juli 2020). Amsterdam, 2020.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020.
6. European Medicines Agency (EMA): Veklury – Remdesivir: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury> (letzter Zugriff: 23. Juli 2020). Amsterdam, 2020.

Kontakt Daten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 24.07.2020

Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren, die wegen einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung im Krankenhaus behandelt werden.

7. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS et al.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv und Notfallmedizin.

Abgestimmt mit: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.

Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren, die wegen einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung im Krankenhaus behandelt werden.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der “Behandlung von erwachsenen Patienten, die wegen einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung/ Lungenentzündung im Krankenhaus behandelt werden“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zur Versorgungspraxis: Demographie der Patienten mit COVID-19: 52% weiblich, 48% männlich, Altersdurchschnitt 48 Jahre. Dauer des Krankenhausaufenthaltes im Mittel 10 Tage. Etwa 83% der Erkrankungen verlaufen mild bis moderat. Bei 17 % erfolgt eine stationäre Aufnahme wg. Dyspnoe, und/oder Hypoxämie, typischerweise ca. 7-10 Tage nach Symptombeginn. Bei ca. 5% der Patienten besteht eine Indikation zur intensivmedizinischen Therapie.

Klinische Klassifikation nach Schweregrad:

- Leicht und unkompliziert (keine Pneumonie)
- Moderat (leichte Pneumonie)
- Schwer (Pneumonie, definiert durch Fieber und beidseitige Lungeninfiltrate und entweder Atemfrequenz > 30/min, schwere Luftnot oder SpO₂ <90% bei Raumluft)
- Kritisch (ARDS, Hyperinflammation mit dem klinischen Bild einer Sepsis, bzw. eines septischen Schocks mit Multiorganversagen)

Behandlungsstandard bei erwachsenen Patienten im Krankenhaus:

- Restriktive Flüssigkeitstherapie
- Ernährungsoptimierung
- Engmaschige Überwachung der Vitalparameter
- Konsequente Einleitung einer Thromboseprophylaxe, ggf. therapeutische Antikoagulation
- Sauerstoffgabe nach Bedarf, Ziel SpO₂ > 90%
- Kontrolle der Entzündungsparameter (CRP, IL-6), Nierenfunktion, Leberwerte, Gerinnung (inkl. D-Dimer)
- Bildgebung je nach klinischem Verlauf
- Ko-Infektionen/ Sekundärinfektionen berücksichtigen
- Mikrobiologische Diagnostik je nach klinischem Verlauf

Kontakt Daten <i>Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv und Notfallmedizin.</i> <i>Abgestimmt mit: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.</i>
Indikation Behandlung von erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren, die wegen einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung im Krankenhaus behandelt werden.
<ul style="list-style-type: none">• Bei hypoxämischem respiratorischen Versagen erfolgt je nach Schweregrad eine Therapie mit Sauerstoff/Highflow-Sauerstofftherapie/nichtinvasiver Beatmung. Häufig ist dann eine mechanische Beatmung auch notwendig, als ultima ratio eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO): <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „<u>einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung bzw. Lungenentzündung</u>“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Medikamentöse Therapie:</p> <p>Eine klinische Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei schwerer COVID-Erkrankung (hospitalisierte Patienten) ist bisher für Remdesivir und Dexamethason nachgewiesen. Eine Zulassung von Remdesivir erfolgte am 03.07.2020 in Europa zur Behandlung von SARS-CoV-2 bedingten Pneumonien mit Sauerstoffbedarf. Ein Benefit für Remdesivir ist am besten ersichtlich bei Patienten die Sauerstoff benötigen, für beatmete Patienten liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Demgegenüber zeigt eine Therapie mit Dexamethason einen Überlebensvorteil insbesondere bei beatmungspflichtigen Patienten mit COVID-19.</p> <p>Andere Substanzen, sowohl mit antiviraler Wirksamkeit wie auch immunmodulatorische Therapien, können derzeit außerhalb klinischer Studien und entsprechend qualifizierter klinischer Einrichtungen nicht zum Einsatz empfohlen werden.</p> <p>S1-Leitlinie Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 21.07.2020 (Version 3). AWMF-Register-Nr. 113/001</p> <p>https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001I_S1_Intensivmedizinische-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2020-07.pdf</p> <p>Zu den generellen Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz verweisen wir auf die obengenannte Leitlinie und das Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19 der Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP).</p> <p>https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1157-9976</p>
Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen: <i>Patienten mit einer COVID-19 Erkrankung mit einer Pneumonie <u>mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung</u></i>
Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv und Notfallmedizin.</i> <i>Abgestimmt mit: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.</i>
Indikation Behandlung von erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren, die wegen einer schweren COVID-19 Lungenerkrankung im Krankenhaus behandelt werden.
Bitte siehe oben. Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen <i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i>