

Zusammenfassende Dokumentation

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

Remdesivir

Vom 7. Juli 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf.....	13
5.	Beschluss	15
6.	Anhang	21
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
B.	Bewertungsverfahren	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
2.	Bewertungsentscheidung.....	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	33
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	35

5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	46
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	49
5.4	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	53
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	61
5.6	Stellungnahme des vfa	70
5.7	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	74
5.8	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	79
5.9	Stellungnahme DGHO, AGIOH	84
D.	Anlagen.....	99
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	99
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	117

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) wurde am 1. Juni 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 20. Dezember 2021 hat Veklury die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Januar 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Remdesivir mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 19. April 2022 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, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.07.2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Sotrovimab und Nirmatrelvir/ Ritonavir sind zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.
- zu 2. Im Anwendungsgebiet der Therapie der COVID-19 Erkrankung, ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, sind keine nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.
- zu 3. Beschluss über die Nutzenbewertung von Remdesivir nach § 35a SGB V vom 16. September 2021.
- zu 4. Der allgemein anerkannte 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.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt

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 Erwachsenen mit leichter bis moderater, symptomatischer COVID – 19 kann ambulant (d.h. in häuslicher Isolation) betreut werden. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 Erkrankung nicht erforderlich. Bei Personen in ambulanter Betreuung können supportive Maßnahmen z.B. Analgetika oder Antipyretika und bei älteren und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten ggf. eine Thromboembolieprophylaxe beinhalten.

Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Sotrovimab und Nirmatrelvir/ Ritonavir zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung zum

Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, angewendet werden. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung und aufgrund der noch ausstehenden Nutzenbewertungen stellen diese Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen, sodass eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 angezeigt sein kann. Diese Therapiesituation wird auch für den Behandlungsbeginn mit Remdesivir nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert. In diesen Fällen kann, insbesondere bei einer schweren Organbeteiligung (Lunge, Niere), auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig sein. Für Erwachsene mit schwereren Verläufen, die einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bedürfen, 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.

Entsprechend der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 soll eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit schwerer ($\text{SpO}_2 < 90\%$, Atemfrequenz $> 30/\text{min}$) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung erfolgen. Da dies spätere Therapiesituationen betrifft, ist es von der für das vorliegende Anwendungsgebiet hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst.

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 von nicht-hospitalisierten Patienten sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patienten sind sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z.B. Dexamethason; Antikoagulation/Thrombose-prophylaxe, 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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Remdesivir wie folgt bewertet:

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie GS9012 (PINETREE) vor.

Bei der Studie GS9012 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-3-Studie zur ambulanten Behandlung mit Remdesivir bei Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung. Eingeschlossen wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung, bei denen keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr notwendig oder zu erwarten war und die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufwiesen oder ≥ 60 Jahre alt waren. In der Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz betrachtet, Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, waren aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 584 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Remdesivir (N = 292) oder Placebo (N = 292) zufällig zugeteilt, wobei nur 279 vs. 283 Patientinnen und Patienten (Interventions- vs. Kontrollarm) mindestens eine Behandlung erhielten. Die Studie wurde überwiegend in Studienzentren in den USA durchgeführt und aufgrund des Rückgangs der Neuerkrankungen, der erhöhten Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper als Alternative zu Placebo und des erhöhten Anteils an Impfungen bei Hochrisikopatienten vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl (n = 1264) beendet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie GS9012 war der Einsatz von zugelassenen oder sich in Prüfung befindlichen antiviralen Wirkstoffen gegen SARS-CoV-2 gemäß Studienplanung nicht erlaubt. Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie GS9012 insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie GS9012 stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation in Deutschland

Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie GS9012 ausgeschlossen. Zudem liegen in der Studie keine Angaben zum Serostatus der Patientinnen und Patienten vor. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung entweder durch adäquaten Impfschutz oder durch eine durchlaufene Infektion auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens

einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen.

Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.

Des Weiteren ist unklar, mit welcher Virusvariante die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreitete Virusvariante Omikron, bei der das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht vor.

Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation wird die vorliegende Studie herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Gesamthospitalisierung

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ traten statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen im Remdesivir- im Vergleich zum Kontrollarm auf. Der beobachtete Vorteil ist auf die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 zurückzuführen.

Die Hospitalisierung erfolgte in der Studie nach Ermessen des Prüfarztes und es wurden keine klaren Kriterien für eine Hospitalisierung vorgegeben. Zudem war der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ nicht präspezifiziert.

Die Übertragbarkeit des Vorteils bei der Gesamthospitalisierung und dessen Interpretierbarkeit für den deutschen Versorgungskontext wird dadurch erschwert, dass Patientinnen und Patienten in Deutschland unabhängig von der klinischen Symptomatik zur Applikation mit Remdesivir stationär aufgenommen werden.

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19

Beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ traten statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen im Remdesivir- im Vergleich zum Kontrollarm auf.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kurieren Patientinnen und Patienten milde und moderate Verläufe in der Regel in häuslicher Isolation aus, während eine Hospitalisierung in der Regel nur bei einer Verschlechterung der Symptomatik aufgrund von COVID-19 erfolgt. Daher kann eine Hospitalisierung im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.

Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache

Für den Endpunkt „Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt „SUEs“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UEs

Für den Endpunkt „schwere UEs“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie GS9012 zur ambulanten Behandlung mit Remdesivir bei symptomatischen, ungeimpften Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung ohne notwendige zusätzliche Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor.

In der Studie sind keine Todesfälle aufgetreten. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Gesamthospitalisierung bzw. Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Remdesivir im Vergleich zum Kontrollarm. Für den weiteren Endpunkt der Kategorie Morbidität, Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkte für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Endpunkte SUEs und schwere UEs jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es traten keine Therapieabbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf.

Zusammenfassend zeigt sich ein positiver Effekt in der Kategorie Morbidität, der im Ausmaß als gering einzustufen ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie GS9012 als niedrig eingestuft.

Insgesamt bestehen Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext hinsichtlich der Virusvarianten wie auch dem im Pandemieverlauf veränderten Immunstatus. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten bei der Operationalisierung des Endpunkts Gesamthospitalisierung. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Remdesivir. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln“. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie GS9012 vor, die Remdesivir im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung untersucht.

Es traten keine Todesfälle auf.

Hinsichtlich der Morbidität zeigt sich im Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Remdesivir.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten „Schwere UE“ und „SUE“ keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum einen auf den deutschen Versorgungskontext und zum anderen auf Patientinnen und Patienten mit Infektionen mit den aktuell vorherrschenden Omikron- als auch zukünftigen Varianten des SARS-COV-2 Virus.

In der Gesamtschau des positiven Effektes auf Gesamthospitalisierung bzw. Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten, wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A22-04) zugrunde gelegt.

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund von nicht ausreichend vorhersehbaren Einflüssen wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz 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: 29. März 2022):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Patientenpopulationen (Geimpfte und Ungeimpfte) übereinstimmt, werden die Kosten hier zusammen dargestellt.

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 seines Nutzenbewertungs-Dossiers einen Krankenhausapothekeneinkaufspreis in Höhe von 460,00 € exkl. Mehrwertsteuer an.

In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patient:innen sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Die Kosten für die genannte medikamentöse Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich und demnach nicht bezifferbar.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Remdesivir	1 x täglich	1	3	3
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	4	4 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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 100 mg	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 25. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Januar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Remdesivir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Januar 2022 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 12. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Mai 2022 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 28. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Mai 2022 14. Juni 2022 21. Juni 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss 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 (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

Vom 7. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 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 16. Juni 2022 (BAnz AT 15.07.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Remdesivir gemäß dem Beschluss vom 16. September 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Remdesivir

Beschluss vom: 7. Juli 2022
In Kraft getreten am: 7. Juli 2022
BAnz AT 26.07.2022 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Dezember 2021):

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei:

- Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Juli 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Gesamthospitalisierung bzw. Hospitalisierung aufgrund von COVID-19
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-04) sofern nicht anders indiziert.

↓: 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

Studie GS9012 (PINETREE): placebokontrollierte Phase-3-Studie

Mortalität

Endpunkt	Remdesivir		Placebo		Remdesivir vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität	279	0 (0)	283	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Remdesivir		Placebo		Remdesivir vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamt-hospitalisierung ^c	279	5 (1,8)	283	18 (6,4)	0,28 [0,11; 0,75]; 0,006 ^b
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19	279	2 (0,7)	283	15 (5,3)	0,14 [0,03; 0,59]; 0,002 ^b
Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	279	3 (1,1)	283	3 (1,1)	1,04 [0,21; 5,06]; 0,964 ^d

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Remdesivir		Placebo		Remdesivir vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
UEs ^e (ergänzend dargestellt)	279	105 (37,6)	283	112 (39,6)	–
SUEs ^e	279	3 (1,1)	283	6 (2,1)	0,51 [0,13; 2,01]; 0,530 ^f
schwere UEs ^{e, g}	279	8 (2,9)	283	6 (2,1)	1,35 [0,48; 3,85]; 0,601 ^f
Abbruch wegen UEs ^{e, h}	279	0 (0)	283	0 (0)	–

- Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (292 vs. 292 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert)
- Berechnung des IQWiG, RR und 95 %-KI asymptotisch; p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- Zusätzlich zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 sind in beiden Armen je 3 Patientinnen oder Patienten mit Ereignis hinzugekommen (Interventionsarm: Vorhofflimmern, Stauungsinsuffizienz und Vorhofflimmern, Angina Pectoris; Kontrollarm: Fraktur eines Lendenwirbels und Verkehrsunfall, Angina Pectoris, akuter Myokardinfarkt).
- RR geschätzt mit der Mantel-Haenszel-Methode. 95 %-KI und p-Werte wurden unter Verwendung der Normalapproximation (Wald-Test) berechnet. Stratifikationsfaktoren: Bewohner einer Pflegeeinrichtung (ja vs. nein), Alter (< 60 vs. ≥ 60 Jahre) und Region (USA vs. nicht USA).
- Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden.
- Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3
- alle Ereignisse, die zum Abbruch führten, wurden vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft

Verwendete Abkürzungen:

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

ca. 218 000 – 1 307 000 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: 29. März 2022):

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:

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Remdesivir ^a	2 189,60 €
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 7. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 7. Juli 2022

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
(neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,
erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

Vom 7. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 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 16. Juni 2022 (BAnz 15.07.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Remdesivir gemäß dem Beschluss vom 16. September 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Remdesivir

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Dezember 2021):

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei:

- Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Juli 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Gesamthospitalisierung bzw. Hospitalisierung aufgrund von COVID-19
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-04), sofern nicht anders indiziert.



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

Studie GS9012 (PINETREE): placebokontrollierte Phase-3-Studie

Mortalität

Endpunkt	Remdesivir		Placebo		Remdesivir vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität	279	0 (0)	283	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Remdesivir		Placebo		Remdesivir vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamthospitalisierung ^c	279	5 (1,8)	283	18 (6,4)	0,28 [0,11; 0,75]; 0,006 ^b
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19	279	2 (0,7)	283	15 (5,3)	0,14 [0,03; 0,59]; 0,002 ^b
Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	279	3 (1,1)	283	3 (1,1)	1,04 [0,21; 5,06]; 0,964 ^d

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Remdesivir		Placebo		Remdesivir vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs ^e (ergänzend dargestellt)	279	105 (37,6)	283	112 (39,6)	-
SUEs ^e	279	3 (1,1)	283	6 (2,1)	0,51 [0,13; 2,01]; 0,530 ^f
schwere UEs ^{e, g}	279	8 (2,9)	283	6 (2,1)	1,35 [0,48; 3,85]; 0,601 ^f
Abbruch wegen UEs ^{e, h}	279	0 (0)	283	0 (0)	-

a Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (292 vs. 292 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert)

b Berechnung des IQWiG, RR und 95 %-KI asymptotisch; p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

c Zusätzlich zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 sind in beiden Armen je 3 Patientinnen oder Patienten mit Ereignis hinzugekommen (Interventionsarm: Vorhofflimmern, Stauungsinsuffizienz und Vorhofflimmern, Angina Pectoris; Kontrollarm: Fraktur eines Lendenwirbels und Verkehrsunfall, Angina Pectoris, akuter Myokardinfarkt).

d RR geschätzt mit der Mantel-Haenszel-Methode. 95 %-KI und p-Werte wurden unter Verwendung der Normalapproximation (Wald-Test) berechnet. Stratifikationsfaktoren: Bewohner einer Pflegeeinrichtung (ja vs. nein), Alter (< 60 vs. ≥ 60 Jahre) und Region (USA vs. nicht USA).

e Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden.

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

g operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3

h Alle Ereignisse, die zum Abbruch führten, wurden vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft.

Verwendete Abkürzungen:

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis



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

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln
ca. 218 000 bis 1 307 000 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: 29. März 2022):

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:

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Remdesivir ^a	2 189,60 €
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) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer zugrunde 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 7. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Januar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Remdesivir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 19. April 2022 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 (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlic



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 19.04.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 10.05.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-789)

Modul 1

(pdf 650,23 kB)

Modul 2

(pdf 258,56 kB)

Modul 3A

(pdf 1,39 MB)

Modul 4A

(pdf 2,99 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 7,76 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Remdesivir (Veklury)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit COVID-19 Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie zur Behandlung der COVID-19 Erkrankung benötigen, aber ein hohes Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Remdesivir:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweise:

Es wird davon ausgegangen, dass die Patient:innen in beiden Studienarmen optimal behandelt werden.

Die Diagnose einer SARS-CoV-2 Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.

Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patient:innen sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen.

Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab und Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.

Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patient:innen sind weitere, sowohl medikamentöse (z.B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Notwendigkeit einer Hospitalisierung i.d.R. mit einem schweren Krankheitsverlauf und anderen therapeutischen Maßnahmen assoziiert ist. Daher wird eine getrennte Betrachtung von hospitalisierten und nicht-hospitalisierten Patient:innen empfohlen.

Es wird empfohlen, die im Rahmen der Studie eingesetzten Therapien sowie weitere unterstützende Maßnahmen zu dokumentieren und im Dossier darzustellen, insbesondere in Bezug auf die unterstützenden Maßnahmen (Art der Sauerstoffgabe, Art der Beatmung).

Wenn im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe angeboten wird, kann zum Zwecke der Verblindung zusätzlich auch Placebo (im Vergleichsarm) gegeben werden.

Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante Sars-CoV-2-Mutationsvarianten (z.B. sog. Variants of Concern (VOC)) mit zu berücksichtigen.

Stand der Information: Januar 2022

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlich 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 19.04.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 769,92 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 10.05.2022
 - Mündliche Anhörung: 23.05.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.05.2022 **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 **10.05.2022** 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 - 2022-01-15-D-789*). 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 am 23.05.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren abgeschlossen)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Mai 2022 um 13:30 Uhr 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	09.05.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	02.05.2022
Novartis Pharma GmbH	09.05.2022
Lilly Deutschland GmbH	09.05.2022
AstraZeneca GmbH	10.05.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	10.05.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	10.05.2022
Pfizer Pharma GmbH	10.05.2022
DGHO, AGIHO	14.05.2022

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						
Herr Christian Mattern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Sara Hogger	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Sabine Dransfeld	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Kristina Dach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Kerstin Worf	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Carina Kläßen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Cristina Wilmer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Herr PD Dr. Dr. J. Schierholz	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Tanja Lehmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Frau Nina Surmund	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Fungwe Jah	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Paul Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Frau Laura Wallisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Cordula Mohrlang	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Emma Fröling	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Nils Löffler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, AGIHO						
Herr Prof. Dr. B. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Prof. Dr. M. v. Lilienfeld-Toal	nein	ja	ja	ja	-	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	10. Mai 2022
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 antiviral wirksame Substanz, die für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) zugelassen wurde (bedingte Zulassung).</p> <p>RDV verhindert die virale Replikation, wodurch die ursächlich viral ausgelöste Akutsymptomatik verbessert und die konsekutive Entstehung einer systemischen Hyperinflammation vermieden wird. Entsprechend zeigt sich der patientenrelevante Nutzen einer antiviralen Therapie mit RDV sowohl in der direkten Verbesserung des Gesundheitszustandes mit Genesung als auch in der Verhinderung der Progression zu schweren klinischen Verläufen mit ungünstiger Prognose und erhöhter Mortalität.</p> <p>Eine besondere Rolle spielt dabei der Zeitpunkt des Einsatzes von RDV: So ist die Reduktion der Viruslast vor allem in der frühen Phase der Erkrankung relevant, wohingegen eine alleinige antivirale Therapie in der hyperinflammatorischen Phase mit primär entzündungsbedingter Symptomatik von geringerem klinischen Wert ist – entsprechend sollte der Einsatz von RDV auch Leitlinien-gemäß so frühzeitig wie möglich erfolgen.</p> <p>Der klinische Nutzen einer frühen RDV-Therapie wurde bereits im ersten Nutzenbewertungsverfahren bestätigt: Bei Patienten mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten, wurde RDV vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen. Im aktuellen Verfahren wird mit Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, eine Patientengruppe in einer noch früheren Phase der Erkrankung bewertet.</p> <p>Hier bestätigt sich erneut der klinische Nutzen von RDV in der Frühphase der Infektion: RDV verringert nachweislich Hospitalisierungen und ist sehr gut verträglich, sodass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben hat.</p> <p>Dass der Nutzen gemäß IQWiG nicht quantifizierbar ist, liegt nicht an Unsicherheiten in der zugrundeliegenden Evidenz, sondern vor allem an Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den heutigen Versorgungskontext: So wurden alle Studien zu RDV bereits im Jahr 2020 und damit in der ersten Phase der Pandemie durchgeführt. Die hier relevante, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie GS-US-540-9012 wurde im September 2020 begonnen und im April 2021 aufgrund von Rekrutierungsproblemen frühzeitig gestoppt. Ursache hierfür waren rückläufige Infektionszahlen bei gleichzeitiger Verfügbarkeit der ersten monoklonalen Antikörper. Bedingt durch den Zeitraum, in dem die Studie durchgeführt wurde, wurden ausschließlich ungeimpfte Patienten eingeschlossen, des Weiteren waren die eingeschlossenen Patienten nicht mit der im aktuellen Versorgungskontext vorherrschenden Omikron-Variante infiziert. Den sich hieraus ergebenden Unsicherheiten hinsichtlich der Bewertung der Übertragbarkeit hat das IQWiG mit seiner Bewertung Rechnung getragen.</p> <p>Dessen ungeachtet bietet die vorgelegte Studie ausreichend belastbare Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens – in diesem Kontext ist insbesondere hervorzuheben, dass sich trotz der damit wesentlich geringeren Fallzahl (es wurden aufgrund des beschriebenen Abbruchs</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Studie nur 584 der insgesamt 1.264 geplanten Patienten rekrutiert) ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied bei dem nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 zeigt.	

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 7, Z 34ff S 23, T 11 S 30, Z 3ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von RDV im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Das IQWiG bezieht sich dabei auf die Gesamtrate der SUE ohne Ereignisse, die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) als erkrankungsbezogen eingestuft wurden.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>In Modul 4A wurde sowohl die Gesamtrate der SUE als auch die Gesamtrate der SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse dargestellt. Bezüglich der Gesamtrate an SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten RDV-3d (Relatives Risiko [RR] [95%-Konfidenzintervall [KI]]: 0,27 [0,10; 0,70]; p=0,0077). Bei den häufigen SUE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-3d für SUE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,89]; p=0,0320), in der nur (potenziell)</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>erkrankungsbezogene PT berichtet wurden (PT COVID-19-Pneumonie, PT Pneumonie, PT COVID-19 und PT Virale Myokarditis).</p> <p>Bei Betrachtung der Gesamtrate SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ist der Vorteil von RDV nicht statistisch signifikant – diese Diskrepanz bestätigt, dass im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) nicht nur die Nebenwirkungen, sondern auch vielfach erkrankungsbezogene Ereignisse erfasst wurden.</p> <p>Im Rahmen der Erhebung der UE zeigen sich keine Nachteile für RDV, weder bei der Betrachtung der Gesamtraten noch bei der Betrachtung der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse. Gerade auch vor dem Hintergrund, dass bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz prinzipiell mehr therapieassoziierte UE zu erwarten wären als bei Einnahme eines inaktiven Komparators, respektive Placebo, zeigt dies nachdrücklich die sehr gute Verträglichkeit von RDV.</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 5, Z 37ff S 20, Z 7ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass auf Basis der Angaben im Dossier unklar ist, mit welcher Virusvariante die eingeschlossenen ungeimpften Patienten infiziert waren und für wie viele Patienten überhaupt eine Genotypisierung des Virus vorlag. Aufgrund des Durchführungszeitraums der Studie in einer frühen Welle der Pandemie (09/2020 bis 05/2021) ist anzunehmen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten mit Virusvarianten infiziert war, die vor der Verbreitung der Delta-Variante kursierten. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorherrschende Omikron-Variante lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht vor. Es sei unklar, ob RDV die Virusreplikation bei einer Infektion mit der Omikron-Variante in ähnlichem Ausmaß hemmen kann wie gegenüber der bzw. den in der Studie untersuchten Varianten. Des Weiteren führt das IQWiG an, dass prinzipiell Resistenzbildungen gegenüber RDV denkbar und in Einzelfällen auch beschrieben sind.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Ergänzend zu den mittlerweile veröffentlichten in vitro-Analysen bezüglich der Wirksamkeit von RDV gegen die Omikron-Variante, auf die bereits im Dossier Bezug genommen wurde [1], und den Daten einer belgischen Arbeitsgruppe [2], die das IQWiG zitiert, wurde auch in einer weiteren Untersuchung gezeigt, dass RDV</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

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>gegen Omikron wirksam ist [3]. Die Zielstruktur von RDV, die virale RNA-Polymerase von Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV)-2, ist über alle Varianten hinweg hoch konserviert und die wenigen hier bekannten Mutationen beeinträchtigen nicht die Wirksamkeit von RDV [1, 2]. Auch bezüglich der mittlerweile vorherrschenden Subvariante BA.2 der Omikron-Variante wird auf Basis dieser Daten davon ausgegangen, dass RDV gegen diese neue Subvariante antiviral wirksam bleibt, da die virale RNA-Polymerase keine zusätzlichen einzigartigen Mutationen enthält [4].</p> <p>Im Hinblick auf eine Resistenzbildung gegenüber RDV führt das IQWiG selbst an, dass prinzipiell Resistenzbildungen gegenüber RDV denkbar und in Einzelfällen auch beschrieben sind. Unabhängig davon zeigen Analysen, dass trotz des weltweit massiven Einsatzes von RDV seit mehr als eineinhalb Jahren die Resistenzrate sehr gering ist [5].</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 38, Z 10ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die geschätzte Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation – wie der pU selbst angibt – insgesamt mit Unsicherheit behaftet ist. So kann unter anderem die Herleitung der Anzahl der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 im Jahr 2022 rechnerisch nicht vollständig nachvollzogen werden. Darüber hinaus ist die Entwicklung der Anzahl im Verlauf des Jahres unsicher, da sie von Einflüssen wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz abhängt, die noch nicht ausreichend vorhersehbar sind. Der pU stellt laut IQWiG keinen Rechenweg für die von ihm zugrunde gelegte Untergrenze der Hospitalisierungsrate von 0,5% dar.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Wie auch bereits im Dossier dargelegt, ist zu betonen, dass alle Annahmen im Hinblick auf die Herleitung der Patientenzahlen mit erheblicher Unsicherheit behaftet sind und eine valide Einschätzung der Entwicklung auf Basis der beschriebenen Unwägbarkeiten im Grunde kaum möglich ist. Die im Dossier angegebenen Zahlen wurden dargestellt, um der Formatvorlage zu genügen – die weitere Entwicklung der Pandemie, insbesondere über mehrere Jahre hinweg, ist nicht vorhersagbar und kann aufgrund der vielfältigen Einflüsse nur vermutet werden. Alle</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

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>Annahmen sind entsprechend mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und sowohl die angesprochene Anzahl der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 im Jahr 2022 als auch die zugrunde gelegte Untergrenze der Hospitalisierungsrate von 0,5% basieren rein auf Trend-basierten Annahmen und Vermutungen, respektive Schätzungen – für diese Zahlen gibt es, wie auch im Dossier beschrieben, keinen Rechenweg.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>-</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] Pitts J, Li J, Perry JK, Du Pont V, Riola N, Rodriguez L, et al. Remdesivir and GS-441524 retain antiviral activity against Delta, Omicron, and other emergent SARS-CoV-2 variants. bioRxiv. 2022:2022.02.09.479840.
- [2] Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. Antiviral Research. 2022 2022/02/01/;198:105252.
- [3] Bojkova D, Widera M, Ciesek S, Wass MN, Michaelis M, Cinatl J. Reduced interferon antagonism but similar drug sensitivity in Omicron variant compared to Delta variant of SARS-CoV-2 isolates. Cell Research. 2022 2022/03/01;32(3):319-21.
- [4] Gilead Sciences Inc. Press Releases: Veklury® (Remdesivir) Retains Antiviral Activity Against Omicron, Delta and Other Emergent SARS-CoV-2 Variants in Multiple In Vitro Studies. 11. Februar 2022. URL: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2022/2/veklury-remdesivir-retains-antiviral-activity-against-omicron-delta-and-other-emergent-sarscov2-variants-in-multiple-in-vitro-studies> (aufgerufen am: 21. April 2022).
- [5] Focosi D, Maggi F, McConnell S, Casadevall A. Very low levels of remdesivir resistance in SARS-COV-2 genomes after 18 months of massive usage during the COVID19 pandemic: A GISAID exploratory analysis. 2022(1872-9096 (Electronic)).

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	02. Mai 2022
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 beschreibt den klinischen Zustand von Patienten mit COVID-19 u.a. über Hospitalisierungen, intensivmedizinische Behandlungen sowie Arztkontakte, wobei der Endpunkt „Arztkontakt“ durch das IQWiG nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass Patienten in der Regel nur dann einen Arzt aufsuchen, wenn sich eine subjektiv wahrnehmbare klinische Verschlechterung einstellt. Ungeachtet der Art der auftretenden klinischen Symptome ist der Endpunkt „Arztkontakt“ somit gleichbedeutend mit einer Intensivierung der Symptomatik.</p> <p>Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich aus dem Auftreten von zusätzlichen und der Verstärkung von bestehenden Symptomen, die mit einer Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten einhergehen und unmittelbar von diesem wahrgenommen und gefühlt werden.</p> <p>Der klinische Status operationalisiert durch den „Arztkontakt“ ist folglich patientenrelevant und sollte aus Sicht von MSD in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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:	

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	09. Mai 2022
Stellungnahme zu	Remdesivir/Veklury®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Anmerkung zur Studiendauer für Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet „Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln“.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Remdesivir (Veklury®) beruht auf den Ergebnissen einer Studie, deren Endpunkte über 28 Tage erhoben wurden. Aus der Tatsache, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung ein „Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ vom IQWiG ausgesprochen wurde, schließt die Novartis Pharma GmbH, dass eine Studiendauer von 28 Tagen als ausreichend im Anwendungsgebiet betrachtet und als geeignet für die frühe Nutzenbewertung beurteilt wird.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH begrüßt dieses Vorgehen ausdrücklich. Für die Bewertung einer Therapie für milde bis moderate COVID-19-Erkrankungen (d. h. bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr aufgrund von COVID-19 benötigen) ist die Erhebung von Endpunkten innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 28 Tagen der Indikation angemessen (siehe z. B. (1)) und für die frühe Nutzenbewertung geeignet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1124-6.

5.4 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	09.05.2022
Stellungnahme zu	Remdesivir (Veklury®) - (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) IQWiG-Bericht – Nr. 1328 (Auftrag A22-04; Version 1.0; Stand: 11.04.2022)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 19. April 2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Remdesivir (Veklury®), welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wurde [1].</p> <p>Remdesivir (Veklury®) ist zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen indiziert, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [2].</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass für nicht geimpfte Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) besteht. [1]</p> <p>Für geimpfte Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ist ein Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) nach Auffassung des IQWiG nicht belegt [1].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Baricitinib (Olumiant®) [3] im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Remdesivir (Veklury®) in der Indikation COVID-19 ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr mit erhöhtem Risiko für schweren Verlauf.</p>	
<p>Dynamische Situation der COVID-19 Pandemie</p> <p>Der Zusatznutzen von Remdesivir für nicht geimpfte Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wird durch das IQWiG als nicht quantifizierbar eingestuft [1]. Der pharmazeutische Unternehmer strebt in dem durch ihn eingereichten Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe an [1]. Diese Herabstufung des Zusatznutzes begründet das IQWiG mit Unterschieden zwischen der Studienpopulation zum jeweiligen Zeitpunkt und der aktuellen Situation hinsichtlich vorherrschender Virusvarianten und des Serostatus [1].</p> <p>Aus Sicht von Lilly ist zu beachten, dass sich sowohl Empfehlungen zur COVID-19-Standardtherapie als auch Impfangebote für erwachsene Patientinnen und Patienten zwischen Planung, Start und Ende klinischer Studien in der Indikation COVID-19, im vorliegenden Fall die Studie GS9012 - insbesondere im letzten Jahr - dynamisch entwickelt haben [1, 4].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Leitlinie, in ihrer aktuellen Version vom Februar 2022, ist durch den zu begrüßenden Erkenntnisfortschritt in der Behandlung von COVID-19 ein dynamisches Dokument [4]. Es kann also erforderlich sein, dass Entscheidungen pharmazeutischer Unternehmer, medizinischer Fachgesellschaften oder des G-BA und des IQWiG bereits innerhalb von Wochen an Aktualität verlieren.</p> <p>Ein Einbezug dieser vielfältigen Entwicklungen im Bereich der COVID-19 Therapie in Studien, die den Anforderungen des Nutzenbewertungsverfahrens gerecht werden und auf den aktuellen und zukünftigen Versorgungskontext übertragbar sind, stellt insgesamt eine große Herausforderung für pharmazeutische Unternehmen dar.</p> <p>Mögliche Unterschiede zwischen der Studienpopulation und der aktuellen Situation hinsichtlich der zum jeweiligen Zeitpunkt vorherrschenden Virusvarianten wie auch bezüglich des Serostatus sind sicherlich zu bedenken. Unter Berücksichtigung der besonders dynamischen Situation der COVID-19 Pandemie ist jedoch die Herabstufung des Zusatznutzens in dem Ausmaß aus Sicht von Lilly kritisch zu betrachten.</p>	
<p>Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Remdesivir hat das IQWiG lediglich einen medizinisch-fachlichen Berater in die Dossierbewertung eingebunden. Aus Sicht von Lilly ist die Beteiligung mehrerer</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinisch-fachlicher Beraterinnen oder Berater, wie sie auch bei der Erstellung von Leitlinien beispielsweise mittels einer Delphi-Befragung praktiziert wird, sehr zu begrüßen. Somit könnte das Risiko einer Verzerrung durch eine vereinzelte Meinung minimiert werden. Die zusätzliche Einbeziehung von mehreren medizinisch-fachlichen Beraterinnen oder Beratern aus medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbänden der betroffenen Arztgruppen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wäre sinnvoll, um ein umfangreiches Bild von Fachmeinungen in der Nutzenbewertung zu reflektieren.</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)

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1328. Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5438/2022-01-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Remdesivir-D-789.pdf Zugriff: 26.04.2022
- [2] GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation für Veklury® [online]. (Stand März 2022)
- [3] Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation für Olumiant®. [online]. (Stand November 2021)
- [4] 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. Stand: 28. Februar 2022. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf Zugriff: 02.05.2022

5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Remdesivir/Veklury®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 19.04.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Remdesivir (Veklury®) nehmen.</p> <p>Remdesivir ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [1].</p> <p>AstraZeneca beantragt derzeit bei der EMA eine Indikationserweiterung eines bereits zugelassenen Produkts für die ambulante Behandlung von COVID-19 und ist daher von dem Verfahren direkt betroffen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca 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. 19ff.	<p><u>Abschnitt 2.3.2. – Einschränkungen der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung kritisiert das IQWiG, dass in der Studie GS9012 Patient:innen mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 ausgeschlossen wurden. Es gibt zu bedenken, dass zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits einen Impfschutz aufweist, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung reduzieren würde. Die Impfung führe zudem zu einer veränderten Immunantwort der Patient:innen.</p> <p>Des Weiteren erläutert das IQWiG, dass die unmittelbare Virusreplikation nach Infektion zwischen geimpften und ungeimpften Patient:innen zwar ähnlich zu verlaufen scheint, jedoch davon auszugehen sei, dass die Immunreaktion bei Geimpften deutlich schneller erfolge, sodass unklar sei, ob eine Hemmung der Virusreplikation durch Remdesivir bei diesen Patient:innen zu einem spürbaren Mehrwert bezogen auf die Krankheitsfolgen führen würde.</p> <p>Das IQWiG schlussfolgert, dass ein Evidenztransfer der vorliegenden Daten auf Geimpfte aus den genannten Gründen</p>	<p><i>Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation in Deutschland</i></p> <p>Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie GS9012 ausgeschlossen. Zudem liegen in der Studie keine Angaben zum Serostatus der Patientinnen und Patienten vor. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung entweder durch adäquaten Impfschutz oder durch eine durchlaufene Infektion auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden</p>

<p>ohne zusätzliche Studien bei Geimpften nicht sinnvoll sei und somit auf Basis der Studie ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für ungeimpfte Patient:innen möglich sind [2].</p> <p><u>Anmerkungen AstraZeneca:</u></p> <p>Zunächst möchte AstraZeneca anmerken, dass zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch keine Impfstoffe gegen COVID-19 zugelassen waren. Allein aufgrund dieser Tatsache war es zu diesem Zeitpunkt, wie im Falle der Studie GS9012 erfolgt, ausschließlich möglich, ungeimpfte Patient:innen in klinische Studien einzuschließen.</p> <p>AstraZeneca ist vor diesem Hintergrund und aus den folgenden weiteren Gründen der Ansicht, dass zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Remdesivir und anderen künftig zu bewertenden antiviralen Therapien und Antikörpertherapien im Rahmen symptomatischer COVID-19 eine getrennte Betrachtung von Patient:innen mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 und Patient:innen ohne Impfung gegen SARS-CoV-2 nicht sachgerecht ist.</p> <p>Impfungen gegen SARS-CoV-2 bieten keinen vollständigen Schutz vor SARS-CoV-2-Infektion, COVID-19 und einem schweren COVID-19-Verlauf. Aktuelle Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI) zeigen unter Personen mit Auffrischimpfung beispielsweise eine Impfeffektivität gegen eine Hospitalisierung von 61% bis 85% [3]. Die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs ist außerdem mit erhöhten Sterblichkeitsraten im Krankenhaus sowie einem erhöhten langfristigen Sterblichkeitsrisiko nach der Entlassung verbunden. Zwischen August 2021 und Januar 2022 in den USA durchgeführte Studien belegen, dass die Sterblichkeitsraten im Krankenhaus selbst nach zwei oder drei Impfdosen hoch sind (10,3% bzw. 7,1%) [4].</p>	<p>Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen.</p> <p>Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.</p> <p>Des Weiteren ist unklar, mit welcher Virusvariante die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreitete Virusvariante Omikron, bei der das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht vor.</p> <p>Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation wird die vorliegende Studie herangezogen.</p>
---	--

	<p>Es verbleibt somit auch bei geimpften Patient:innen ein bedeutendes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung, den es aufgrund der assoziierten Mortalität, der Beeinträchtigung der Erholungsrate, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Auswirkungen auf die mentale Gesundheit und Erwerbstätigkeit der Patienten zu vermeiden gilt [5, 6, 7].</p> <p>Generell besteht bei Patient:innen ab einem höheren Alter (über 50 – 65 Jahre) und/oder mit bestimmten Vorerkrankungen, wie z.B. chronische Lungen-, Herz- oder Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, immunsupprimierende Erkrankungen oder Therapien grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf, sowohl bei Ungeimpften als auch bei Grundimmunisierten [8, 9]. Besonders hervorzuheben sind dabei Patient:innen mit eingeschränkter Immunfunktion. Eine verringerte und teilweise verzögerte Immunantwort mit niedrigeren Antikörperkonzentrationen als bei den gesunden Kontrollpopulationen wurde bereits bei Patient:innen mit einer weniger ausgeprägten Immundefizienz beschrieben. Patient:innen mit einer ausgeprägten Immundefizienz entwickeln wenig bis gar keine Immunantwort, weder nach einer Infektion noch nach einer Impfung [10]. Für diese Patient:innen besteht ein besonders erhöhtes Risiko für ein Nicht-Ansprechen, bzw. eine nicht ausreichende Immunantwort, auf die Impfungen gegen SARS-CoV-2, sodass im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion keine schnelle und adäquate Immunreaktion erfolgen kann [8, 9].</p> <p>Ferner muss das Nachlassen des Impfschutzes mit fortschreitender Zeit berücksichtigt werden [11, 12]. Die Immunantwort und somit die Schutzwirkung gegen SARS-CoV-2 sind folglich u.a. vom individuellen Gesundheitszustand der</p>	
--	---	--

<p>Patient:innen, von der Anzahl der Impfungen und dem Zeitpunkt der letzten Impfung abhängig.</p> <p>Die zuvor aufgeführten Faktoren spiegeln sich auch in der Zahl der Impfdurchbrüche mit COVID-19 und nachfolgender Hospitalisierungen wider. Aktuell ist unter den symptomatischen COVID-19-Fällen der Anteil an Personen mit Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung deutlich größer als der Anteil ungeimpfter Personen [3]. Zudem ist etwa 1/3 der hospitalisierten COVID-19-Fälle grundimmunisiert oder hatte mindestens eine Auffrischimpfung [13].</p> <p>Somit ist nicht nur unter ungeimpften Patient:innen, sondern auch unter mindestens einmalig gegen SARS-CoV-2 geimpften Patient:innen die Notwendigkeit und ein spürbarer Mehrwert einer antiviralen Therapie oder einer Antikörpertherapie bezüglich der Vermeidung eines schweren COVID-19-Verlaufs sowie der Krankheitsfolgen zu erwarten, sodass diese Patient:innen, insbesondere die mit einem Risikoprofil, durchaus auch eine relevante zu therapierende Gruppe darstellt.</p> <p>Auch in den aktuellen deutschen Leitlinien zur ambulanten medikamentösen Therapie von Patient:innen mit COVID-19 wird der Anwendungsbereich antiviraler Arzneimittel wie Remdesivir nicht nur auf Ungeimpfte eingeschränkt. Auch immunsupprimierte Patient:innen mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, kommen für eine Behandlung grundsätzlich infrage [14]. Im Zusammenhang mit den genannten Einflussfaktoren auf die Immunantwort gegen SARS-CoV-2, sollte sich die Feststellung einer antiviralen Behandlungsindikation deshalb aus Sicht von AstraZeneca primär an der individuellen Situation, unabhängig vom Impfstatus, der jeweiligen Patient:innen orientieren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	
---	--

	<p>Eine Differenzierung des Zusatznutzens zwischen geimpften und ungeimpften Patient:innen ist nicht medizinisch begründbar oder gerechtfertigt und folglich ist ein Evidenztransfer im Rahmen der Nutzenbewertung angemessen.</p>	
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2021 [Zugriff: 19.04.2022]. 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-Bericht Nr. 1328 Remdesivir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 vom 11.04.2022 [Zugriff: 19.04.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5438/2022-01-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Remdesivir-D-789.pdf
3. Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) vom 28.04.2022 [Zugriff 05.05.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-04-28.pdf?blob=publicationFile
4. Mielke N, Johnson S, Bahl A. Boosters reduce in-hospital mortality in patients with COVID-19: An observational cohort analysis. Lancet Reg Health Am. 2022 Apr;8 [Zugriff: 09.05.2022]. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2667-193X%2822%2900044-8>
5. [Simon D, Tascilar K, Fagni F, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis. 2021 Oct;80\(10\):1312-1316 \[Zugriff: 09.05.2022\]. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220461](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220461)
6. [Ben-Dov IZ, Tzukert K, Aharon M, et al. Response to tozinameran \(BNT162b2\) booster in twice-vaccinated kidney transplant and maintenance dialysis patients. J Nephrol. 2022 Apr;35\(3\):761-763 \[Zugriff 09.05.2022\]. https://doi.org/10.1007/s40620-021-01235-3](https://doi.org/10.1007/s40620-021-01235-3)
7. Hsu CM, Lacson EK, Manley HJ, et al. Seroresponse to Third Doses of SARS-CoV-2 Vaccine Among Patients Receiving Maintenance Dialysis. Am J Kidney Dis. 2022 Apr 1:S0272-6386(22)00581-9 [Zugriff: 09.05.2022]. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.03.002>
8. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand der Information: 26.11.2021 [Zugriff 09.05.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=4BBA3DA73AE6EF51DE17C7FBF27A0E13.internet101?nn=13490888#doc13776792bodyText15
9. Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:19–25 [Zugriff: 09.05.2022]. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7101a4>
10. Ständige Impfkommission, Robert Koch-Institut. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung: Personen mit Immundefizienz. Epidemiologisches Bulletin 39/2021 vom 30.09.2021 [Zugriff 05.05.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/39_21.pdf?blob=publicationFile

11. Menni C, May A, Polidori L, et al. COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr 8:S1473-3099(22)00146-3 [Zugriff: 09.05.2022]. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00146-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00146-3)
12. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Feb 18;71(7):255-263 [Zugriff: 09.05.2022]. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107e2>
13. Robert Koch-Institut. Inzidenzen der symptomatischen und hospitalisierten COVID-19-Fälle nach Impfstatus vom 28.04.2022 [Zugriff 05.05.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Inzidenz_Impfstatus.xlsx?blob=publicationFile
14. Kaduskiewicz H, Kochen MM, Kluge S, et al. Empfehlungen zur ambulanten medikamentösen Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 342-9. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0203 [Zugriff: 09.05.2022]. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=224979>

5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Remdesivir (Veklury)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

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 19. April 2022 eine Nutzenbewertung für Remdesivir (Veklury) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Remdesivir ist zugelassen im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, allerdings nur bei ungeimpften Patienten. Hier zeigen sich positive Effekte für den Endpunkt Hospitalisierung. Bei geimpften Patienten sieht es einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine Daten vorliegen und ein Evidenztransfer nicht möglich sei. Der Hersteller hat im Dossier insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Dynamik einer Pandemie stellt Nutzenbewertung vor Herausforderungen</p> <p>Die schwer abzuschätzende Entwicklung einer globalen Pandemie stellt die Forschung und Entwicklung von Therapeutika vor Herausforderungen. Das betrifft auch die Konzeption und Durchführung von Studien für die Zulassung und für die Nutzenbewertung. Das IQWiG verweist beispielsweise auf den Anstieg der Hospitalisierungen, der zuletzt niedriger war als in den vorherigen COVID-19-Wellen der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pandemie. In der Sache ist es richtig, dass die jeweils vorherrschende Virusvariante, neben der Impfquote, maßgeblich die Hospitalisierung determiniert. Dennoch wäre ein pragmatischer Umgang in der Nutzenbewertung von COVID-19-Therapeutika angezeigt. Nach Logik des IQWiG ist somit eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Kontext der Pandemie kaum möglich, da de facto immer ein Verzug zwischen Datenerhebung und -auswertung vorliegt. Zugleich ist anzumerken, dass die gesellschaftlichen Auswirkungen einer effektiven COVID-19-Therapie, insbesondere hinsichtlich der Vermeidung einer Auslastung der Infrastruktur im Gesundheitswesen im Rahmen der Nutzenbewertung bislang ohne Berücksichtigung bleiben.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

5.7 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	10.05.2022
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 19.04.2022 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 COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem zugelassenen Produkt im entsprechenden Anwendungsgebiet (Sotrovimab) 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 Ausführungen 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 wurden für die Bewertung Betroffene bzw. Patientenorganisationen eingebunden.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung eines externen Sachverständigen sowie der Betroffenen bzw. Patientenorganisationen. Es bleibt jedoch unklar, welchen Beitrag der externe Sachverständige konkret 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.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einschränkungen der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie:</p> <p>Auf S. 6 schreibt das IQWiG in seiner Bewertung:</p> <p>„Zudem liegen im Dossier keine Angaben zum Serostatus der ungeimpften Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss vor. Aufgrund des Durchführungszeitraums der Studie in einer frühen Welle der Pandemie (09/2020 bis 05/2021) ist anzunehmen, dass die Anzahl an seropositiven Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Situation zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung eher gering war. Da sich der Serostatus der Patientinnen und Patienten auf das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung auswirkt, bleibt unklar, ob sich die in der Studie GS9012 beobachteten Effekte uneingeschränkt auf die aktuelle Situation in Deutschland mit einem ggf. höheren Anteil an seropositiven Patientinnen und Patienten übertragen lassen.</p> <p>Insgesamt ist in der vorliegenden Situation ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten der Studie GS9012 auf ungeimpfte Patientinnen und Patienten mit einer Infektion mit einer der derzeit bekannten und vorherrschenden Virusvarianten möglich. Die beschriebenen Unsicherheiten zu den Virusvarianten wie auch dem im Pandemieverlauf veränderten Serostatus werden aber beim Ausmaß des Zusatznutzens berücksichtigt.“</p> <p>Es ist offensichtlich, dass sich die Rahmenbedingungen hinsichtlich der vorherrschenden Varianten und des Impfstatus der Bevölkerung im Laufe der Pandemie verändert haben und sich weiter verändern werden. Es handelt sich um eine hochdynamische pandemische Situation, bei der auf keinerlei Erfahrungswerte zurückgegriffen werden kann. Der G-BA hat durch seinen „Beschluss über eine befristete</p>	<p><i>Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation in Deutschland</i></p> <p>Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie GS9012 ausgeschlossen. Zudem liegen in der Studie keine Angaben zum Serostatus der Patientinnen und Patienten vor. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunsisierung entweder durch adäquaten Impfschutz oder durch eine durchlaufene Infektion auf. Durch die Immunsisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunsisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunsisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen.</p> <p>Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.</p> <p>Des Weiteren ist unklar, mit welcher Virusvariante die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren. Die zum</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausnahmeregelung im Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Arzneimittel zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) in Rolling-Review-Verfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA)“, anerkannt, dass die Corona-Pandemie eine außergewöhnliche Situation darstellt, auf die mit angepassten Regelungen reagiert werden muss. Durch die Fristverlängerung für die Einreichung des Nutzendossiers um fünf Monate, akzeptiert der G-BA gleichzeitig die zugrundeliegenden Studiendaten, die zu einem früheren Zeitpunkt in der Pandemie erhoben wurden - wohlwissend, dass sich die pandemische Situation bis zur Durchführung der eigentlichen Nutzenbewertung verändert haben könnte. Dementsprechend spricht sich GSK dafür aus, dass die Pandemie als neue Situation mit einer unvorhersehbaren Entwicklung berücksichtigt wird und der Bedarf und Nutzen von therapeutischen Maßnahmen übergreifend in einem Gesamtkonzept „COVID-19-Therapie“ auf Basis der vorhandenen Evidenz, unter Einschluss von Daten, die zu einem früheren Zeitpunkt in der Pandemie generiert wurden, uneingeschränkt bewertet werden.</p>	<p>Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreitete Virusvariante Omikron, bei der das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht vor.</p> <p>Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation wird die vorliegende Studie herangezogen.</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

5.8 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Remdesivir/Veklury®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH nimmt zu der am 19. April 2022 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Remdesivir Stellung.</p> <p>1. Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie</p> <p>a) SARS-CoV-2-Virusvarianten</p> <p>Das IQWiG legt in seiner Dossierbewertung dar, dass ein Evidenztransfer von ungeimpften Patienten aus der Studie GS9012 auf ungeimpfte Patienten mit einer der derzeit vorherrschenden Virusvarianten möglich ist [1]. Gleichwohl ist dies einer der Gründe, der als Rationale herangezogen wurden, um das Ausmaß des Zusatznutzens infrage zu stellen und einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auszusprechen.</p> <p>b) Serologiestatus</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass keine Angaben zum Serologiestatus der ungeimpften Patienten bei Studieneinschluss vorliegen, und beruft sich bei Patienten mit positivem Serologiestatus auf eine Reduzierung des Risikos für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung. Infolgedessen wird die Übertragbarkeit der Effekte auf die aktuelle Situation in Deutschland infrage gestellt.</p> <p>Zu a) SARS-CoV-2-Virusvarianten</p> <p>Während erste serologische Untersuchungen und Analysen aus Versorgungsdaten zeigen, dass die Omikron-Variante des SARS-CoV-2-</p>	<p><i>Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation in Deutschland</i></p> <p>Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie GS9012 ausgeschlossen. Zudem liegen in der Studie keine Angaben zum Serostatus der Patientinnen und Patienten vor. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunsisierung entweder durch adäquaten Impfschutz oder durch eine durchlaufene Infektion auf. Durch die Immunsisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunsisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunsisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen.</p> <p>Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Virus der Immunantwort basierend auf vorausgegangenen Infektionen oder Impfungen entkommen kann [2-4], weisen in-vitro Ergebnisse darauf hin, dass Remdesivir seine antivirale Aktivität gegenüber der Omikron-Variante beibehält [5, 6] und deuten allgemein auf eine hohe Wahrscheinlichkeit hin, dass auch zukünftig auftretende besorgniserregende Virusvarianten (VOC) sensitiv gegenüber antiviralen Medikamenten bleiben, die nicht das Spikeprotein anzielen [5]. Eine gewisse Übertragbarkeit von in-vitro auf in-vivo Ergebnisse wird auf Basis der Untersuchung von Jansson-Löfmark et al. angenommen [7].</p> <p>Basierend auf den vorliegenden Daten ist aus Sicht von Pfizer eine Herabstufung des Zusatznutzens, hin zum nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, nicht gerechtfertigt.</p> <p>Zu b) Serologiestatus</p> <p>Untersuchungen gehen davon aus, dass bis Ende Mai 2021 (End-Zeitpunkt der Studie GS9012) ca. 35 Millionen SARS-CoV-2-Infektionen in den USA erfasst wurden (~10% der US-amerikanischen Bevölkerung) [8]. Bei einem Anteil US-amerikanischer Patienten in der Studie von über 94% ist entsprechend davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten in der Studie, die bereits in der Vergangenheit eine Infektion durchlebt haben, gering ist.</p> <p>Da ein beträchtlicher Anteil an allen SARS-CoV-2-Fällen asymptomatisch verläuft (40,5 %) [9], asymptomatische Infektionen schwächer und kürzer vor Reinfektionen schützen [10] und vergangene Infektionen, die akut behandelt werden mussten, in der Studie GS9012 ausgeschlossen waren [11], ist davon auszugehen, dass ein positiver Serologiestatus im</p>	<p>Des Weiteren ist unklar, mit welcher Virusvariante die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreitete Virusvariante Omikron, bei der das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht vor.</p> <p>Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation wird die vorliegende Studie herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinblick auf den Krankheitsverlauf eine eher untergeordnete Rolle spielt.</p> <p>Hinzu kommt, dass die Studie GS9012 nur Patienten umfasste, die aufgrund vorbestehender Grunderkrankungen, einem unterdrückten oder einem weniger gut reagierenden Immunsystem ein erhöhtes Risiko für einen schweren SARS-CoV-2 Verlauf hatten [11]. Für diese Personengruppe bestehen bereits Hinweise darauf, dass ein Schutz durch eine Infektion in der Vergangenheit insgesamt geringer ausfallen und schneller wieder abnehmen kann, als dies bei jungen und gesunden Menschen der Fall ist (z.B. durch eine gestörte Regulierung der Immunreaktionen) [12, 13]. Es kann deshalb angenommen werden, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet auch nach durchlebter SARS-CoV-2-Infektion keine ausreichende Immunantwort aufgebaut haben, um vor einem schweren Krankheitsverlauf geschützt zu sein.</p> <p>Die Kombination aus geringer Infektionsrate zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in der US-amerikanischen Bevölkerung, niedrigerer Schutzwirkung durch vorausgegangene Infektionen, insbesondere bei asymptomatischen Infektionen und vorliegenden Risikofaktoren, rechtfertigt die Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus Sicht von Pfizer nicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der oben dargelegten Rationale zur Übertragbarkeit der Wirksamkeit auf den aktuellen Versorgungskontext und im Hinblick auf einen verminderten Schutz durch eine vorausgegangene Infektion in der oben genannten Patientenpopulation sieht Pfizer den vom pU beanspruchten Zusatznutzen als gerechtfertigt an.</p>	

Literaturverzeichnis

1. (IQWiG) IfQuWiG. Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr 1328. 2022.
2. Cohen J. Omicron sparks a vaccine strategy debate. 2021;374(6575):1544-6.
3. Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JFW, Wang M, Liu L, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. Nature. 2022;602(7898):676-81.
4. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. medRxiv. 2021:2021.12.27.21268278.
5. Vangeel LC, W; Jonghe, S; Maes, P; Slechten, B; Raymenants, J; Andre, E; Leyssen, P; Neyts, J; . Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. Antiviral Research. 2022;198(105252).
6. Pitts J, Li J, Perry JK, Du Pont V, Riola N, Rodriguez L, et al. Remdesivir and GS-441524 retain antiviral activity against Delta, Omicron, and other emergent SARS-CoV-2 variants. bioRxiv. 2022:2022.02.09.479840.
7. Jansson-Löfmark R, Hjorth S, Gabrielsson J. Does In Vitro Potency Predict Clinically Efficacious Concentrations? Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2020;108(2):298-305.
8. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2022 06.05.2022. Available from: <https://covid19.who.int/>.
9. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2021;4(12):e2137257-e.
10. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nature Medicine. 2020;26(8):1200-4.
11. Gilead Sciences Ireland UC. Remdesivir (Veklury®) Modul 4A Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. 2022.
12. Sanaie S, Golipour E, Shamekh A, Sadaie MR, Mahmoodpoor A, Yousefi M. Immune response variables and viral mutations impact on COVID-19 reinfection and relapse. International Immunopharmacology. 2021;100:108108.
13. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. The Lancet. 2021;397(10280):1204-12.

5.9 Stellungnahme DGHO, AGIOH

Datum	14. Mai 2022
Stellungnahme zu	Remdesivir
Stellungnahme von	DGHO, AGIOH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Remdesivir (Veklury®) bei Patient*innen mit COVID-19 ist das zweite Verfahren für dieses Arzneimittel bei dieser Infektionskrankheit. Remdesivir ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>weitere Subpopulation</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">nach Maßgabe des Arztes</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>geimpfte Patient*innen</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ungeimpfte Patient*innen</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung von COVID-19 hat sich in den letzten Monaten auf die Verhinderung schwerer Verläufe bei vulnerablen Patient*innen konzentriert. 							G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	nach Maßgabe des Arztes	beträchtlich	Hinweis	geimpfte Patient*innen	nicht belegt	-	ungeimpfte Patient*innen	nicht quantifizierbar	Hinweis
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
-	nach Maßgabe des Arztes	beträchtlich	Hinweis	geimpfte Patient*innen	nicht belegt	-																								
				ungeimpfte Patient*innen	nicht quantifizierbar	Hinweis																								

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. Inzwischen stehen mehrere, wirksame Arzneimittel in dieser Indikation zur Verfügung. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Remdesivir ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie GS-9012 (PINETREE). Aufgenommen wurden Patient*innen mit unterschiedlichen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf • Remdesivir führte zu einer Senkung der Hospitalisierungsrate. Todesfälle traten nicht auf. • Unklar ist, ob und in welchem Maße <ul style="list-style-type: none"> ○ die Wirksamkeit von Remdesivir bei Erkrankten vom Status der Immunabwehr (Schutzimpfung, genesen) beeinflusst wird, ○ bestimmte Risikopatient*innen in stärkerem Maße von Remdesivir profitieren, ○ die klinische Wirksamkeit bei den verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten identisch ist. • Die Verträglichkeit von Remdesivir ist gut, die Rate schwerer unerwünschten Ereignisse war niedriger als im Placebo-Arm. <p>In der Hämatologie und Onkologie wird der Einsatz von Remdesivir bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf mit dem Empfehlungsgrad B (niedrigster Grad E - höchster Grad A) empfohlen. Im Einzelfall ist eine Entscheidung zwischen Remdesivir, oralen Virostatika und Antikörpern erforderlich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über 500.000.000 Personen dokumentiert, über 6.250.000 Patient*innen sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(RKI) zeigen, dass in Deutschland über 25.000.000 Personen an COVID-19 erkrankt und über 135.000 verstorben sind [2].</p> <p>Ausgelöst wurde die Pandemie in Deutschland zu Beginn 2021 durch den Wildtyp von SARS-CoV-2, gefolgt von der Variante B.1.1.7 (Alpha), die im August 2021 von der Variante B.1.617.2 (Delta) verdrängt wurde. Ab Ende 2021 dominierte die Variante B.1.1.529 (Omikron) BA.1, aktuell abgelöst von der Omikron-Sublinie BA.2. Sie ist leichter übertragbar als vorherige Varianten und machte Anfang Mai 2022 >95% der virologisch charakterisierten Infektionen aus [3].</p> <p>Die zugelassenen Schutzimpfungen verhindern die Infektion nicht, reduzieren aber das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 70-95%. Auffrischimpfungen (Booster) können die Immunantwort verbessern und werden in Deutschland empfohlen. Immunsupprimierte Patient*innen haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [4]. Betroffen sind vor allem Patient*innen nach Organtransplantation, Patient*innen nach Stammzelltransplantation ohne vollständige immunologische Rekonstitution sowie Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien, Autoimmunerkrankungen und aktiven soliden, insbesondere metastasierten Tumorerkrankungen [5]. Diese Patient*innen gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 [6].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Zahlreiche Studien haben Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 identifiziert. Zu den Risikofaktoren gehören u. a. höheres Alter, Adipositas mit BMI >30, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, Immunsuppression, aktive Krebserkrankung und der Status „nicht geimpft“ [7]. Das Vorliegen mehrerer Faktoren steigert dieses Risiko.</p> <p>Die Fachgesellschaften empfehlen bei dringendem V. a COVID-19 und einem positiven Testbefund (Antigentest oder PCR-Test) bei Risikopersonen die frühzeitige Einleitung einer gezielten Therapie. Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 sollen darüber informiert</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden, dass sie sich im Falle einer Erkrankung oder bei engem Kontakt zu Infizierten (Haushalt) sofort mit ihren behandelnden Ärzt*innen in Verbindung setzen sollen.</p> <p>Primäres Ziel der Therapie von COVID-19 bei Krebspatient*innen mit aktiver Erkrankung und/oder unter immunsuppressiver Therapie ist die Verhinderung schwerer oder sogar tödlicher Verläufe. Dazu werden derzeit folgende Arzneimittel als Monotherapie empfohlen (jeweils in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none">- Monoklonale Antikörper<ul style="list-style-type: none">o Sotrovimab (Xevudy®), i.v. als Einmalgabeo Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld™), i.m. als Einmalgabe- Virostatika<ul style="list-style-type: none">o Molnupiravir (Lagevrio®), p.o. über 5 Tageo Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), p.o. über 5 Tageo Remdesivir (Veklury®), i.v. über 3 Tage <p>Alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Placebo und nicht gegeneinander getestet. Entsprechend sind neben Unterschieden in der Wirksamkeit auch die jeweiligen Einschränkungen (Art der Applikation, Interaktion mit anderen Arzneimitteln) zu berücksichtigen [8].</p> <p>Remdesivir (RDV) ist ein Nukleotid-Prodrug, das in den Wirtszellen zum pharmakologisch aktiven Nukleosid-Triphosphat metabolisiert wird. Es konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in die neu entstehenden RNA-Ketten [9]. Während der Replikation der viralen RNA in infizierten Wirtszellen führt der Einbau von RDV-Triphosphat konsekutiv zu einer verzögerten Störung des Kopiervorgangs. Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Remdesivir bei Patient*innen mit COVID-19 zur Verhinderung schwerer Verläufe sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 mit Hospitalisierung/Tod</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie¹</th> <th>Patient*innen²</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N³</th> <th>Hospitalisierung⁴</th> <th>Mortalität⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GS9012, PINETREE [10]</td> <td>leichte/moderate COVID-19 Erkrankung ambulant behandelt erhöhtes Risiko für schweren Verlauf</td> <td>Placebo</td> <td>Remdesivir i.v. Tag 1: 200 mg Tag 2+3: 100 mg</td> <td>562 (1:1)</td> <td>5,3 vs 0,7⁶ p = 0,008 (NNT 22)⁷</td> <td>0 vs 0⁶</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Patient*innen, Randomisierung in Klammern; ⁴ Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 an Tag 28, als Rate in %; ⁵ Mortalität – Sterblichkeit, als Rate in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ NNT, number needed to treat, Anzahl zu behandelnder Patient*innen, damit ein Studienendpunkt verhindert wird;</p> <p>Remdesivir wurde zuerst im Juli 2020 für die EU zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert. Die Indikation wurde im Dezember 2021 erweitert.</p>							Studie ¹	Patient*innen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung ⁴	Mortalität ⁴	GS9012, PINETREE [10]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung ambulant behandelt erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Remdesivir i.v. Tag 1: 200 mg Tag 2+3: 100 mg	562 (1:1)	5,3 vs 0,7 ⁶ p = 0,008 (NNT 22) ⁷	0 vs 0 ⁶
Studie ¹	Patient*innen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung ⁴	Mortalität ⁴														
GS9012, PINETREE [10]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung ambulant behandelt erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Remdesivir i.v. Tag 1: 200 mg Tag 2+3: 100 mg	562 (1:1)	5,3 vs 0,7 ⁶ p = 0,008 (NNT 22) ⁷	0 vs 0 ⁶														

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

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>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.</p>													
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrischen, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie GS-9012 (PINETREE). Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Das Patientenkollektiv setzt sich folgendermaßen zusammen:</p> <table data-bbox="383 1034 965 1331"> <tbody> <tr> <td>Alter \geq60 Jahre</td> <td>30,2%</td> </tr> <tr> <td>Diabetes mellitus</td> <td>61,6%</td> </tr> <tr> <td>Adipositas</td> <td>55,2%</td> </tr> <tr> <td>Hypertonie</td> <td>47,7%</td> </tr> <tr> <td>Chronische Lungenerkrankung</td> <td>24,0%</td> </tr> <tr> <td>Vaskuläre Erkrankungen</td> <td>7,8%</td> </tr> </tbody> </table>	Alter \geq 60 Jahre	30,2%	Diabetes mellitus	61,6%	Adipositas	55,2%	Hypertonie	47,7%	Chronische Lungenerkrankung	24,0%	Vaskuläre Erkrankungen	7,8%	
Alter \geq 60 Jahre	30,2%													
Diabetes mellitus	61,6%													
Adipositas	55,2%													
Hypertonie	47,7%													
Chronische Lungenerkrankung	24,0%													
Vaskuläre Erkrankungen	7,8%													

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

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>Aktive Krebserkrankung 5,3%</p> <p>Immunsuppression 4,1%</p> <p>Chronische Nierenerkrankung 3,2%</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>In beiden Therapiearmen verstarben keine Patient*innen bis zum Tag 28.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Hospitalisierung</p> <p>Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache war der primäre, kombinierte Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Remdesivir (Hazard Ratio 0,13; p=0,0076).</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

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>4. 3. 2. 2. Lebensqualität</p> <p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate von unerwünschten Ereignissen lag unter Remdesivir etwas niedriger als im Placebo-Arm (46,3 vs 42,3%). Am häufigsten traten in beiden Gruppen Kopfschmerzen, Husten und Übelkeit auf. Auch die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war unter Remdesivir niedriger als im Placebo-Arm (6,7 vs 1,8%).</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Vorgeschlagen wird erneut eine Subgruppenbildung, hier in eine unterschiedliche Bewertung von Geimpften und Nicht-Geimpften. Diese Unterscheidung ist fachlich nicht begründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Geimpft sein“ bedeutet nicht per se einen ausreichenden Impfschutz. Die individuelle Reaktion auf die verschiedenen, zugelassenen Impfstoffe ist sehr unterschiedlich. Insbesondere bei Immunsupprimierten können auch nach 3 oder 4 Schutzimpfungen keine oder keine ausreichenden, neutralisierenden Antikörper nachgewiesen werden [4]. 	<p><i>Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation in Deutschland</i></p> <p>Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie GS9012 ausgeschlossen. Zudem liegen in der Studie keine Angaben zum Serostatus der Patientinnen und Patienten vor. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung entweder durch adäquaten Impfschutz oder durch eine durchlaufene Infektion</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

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)
	<ul style="list-style-type: none"> - Auch ein initial ausreichender Impfschutz lässt bereits nach 3-6 Monaten nach. Das hat zum Konzept der Booster-(Auffrischung-)Impfung geführt. Das führt zu einer weiteren Heterogenität der Gruppe der Geimpften. Die formale Einteilung in Geimpften und Nicht-Geimpften wird dieser Heterogenität nicht gerecht. - Eine durchgemachte COVID-19-Impfung unter dem formalen Begriff „genesen“ bietet ebenfalls einen Schutz gegen eine weitere COVID-19-Erkrankung. Auch diese Gruppe wird im IQWiG-Vorschlag nicht berücksichtigt. - Laborchemisch könnte eine Unterscheidung der Patient*innen auf der Basis des Nachweises neutralisierender Antikörper durchgeführt werden. Allerdings wurde die Zulassungsstudie von Remdesivir nicht unter dieser Prämisse durchgeführt. Darüber hinaus fehlt ein evidenzbasierter Grenzwert zur Differenzierung zwischen geschützten und nicht-geschützten Patient*innen. <p>Zusammengefasst fehlt die Rationale für eine Subgruppenbildung „geimpft“ versus „nicht geimpft“. Das methodische Argument eines positiven Interaktionstests als Basis einer Subgruppenbildung greift ebenfalls nicht.</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne infektiologische bzw. COVID-19-Expert*innen und ohne Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.</p>	<p>auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

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>Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.</p> <p>Des Weiteren ist unklar, mit welcher Virusvariante die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreitete Virusvariante Omikron, bei der das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht vor.</p> <p>Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation wird die vorliegende Studie herangezogen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das Portfolio wirksamer Arzneimittel zur Verhinderung schwerer Verläufe bei COVID-19 hat sich in den letzten 6 Monaten erfreulich verbreitet. Hier gehören jetzt monoklonale Antikörper (Sotrovimab (Xevudy®), Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld®)) sowie Virostatika (Molnupiravir (Lagevrio®), Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) und Remdesivir (Veklury®)).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

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>Die intravenöse Gabe von Remdesivir über 3 Tage führt zu einer signifikanten Reduktion schwerer Verläufe, gemessen an der Rate erforderlicher Krankenhausaufnahmen. Die Verträglichkeit von Remdesivir ist gut, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse liegt nicht als im Placebo-Arm.</p> <p>Im Kontext der aktuellen Pandemie-Situation sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Wirksamkeit bei der Omikron-Variante BA.2</u></p> <p><i>In vitro</i>-Analysen zeigen eine Wirksamkeit von Remdesivir bei der aktuell in Deutschland dominierenden Omikron-Variante von SARS-CoV-2. Allerdings wurde die Zulassungsstudie von Remdesivir nicht an diesem Patientenkollektiv getestet. Aufgrund der <i>In vitro</i>-Daten erscheint uns ein Evidenztransfer gerechtfertigt.</p> <p><u>Wirksamkeit bei Patient*innen mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2</u></p> <p>Die Zulassungsstudie schloss geimpfte Patient*innen aus. Wie in Kapitel 4.3 ausführlich erläutert, ist hier eine viel differenziertere Betrachtung erforderlich. Neben dem Status „geimpft“ sind auch die Kriterien „Anzahl der Auffrischimpfung“, „Zeit nach der letzten Schutzimpfung“ und „Nachweis neutralisierender Antikörper“ relevant. Ob Remdesivir in den verschiedenen Patientengruppen dieselbe Wirksamkeit wie in der Zulassungsstudie hat, ist offen. Allerdings erscheint uns das Einschlusskriterium „Erkrankung an COVID-19“ auch weiterhin als Kriterium für eine antivirale</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

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>Therapie geeignet. Die Erkrankung zeigt ja an, dass das Individuum nicht ausreichend gegen SARS-CoV-2 geschützt war.</p> <p><u>Definition der Risikopatient*innen</u></p> <p>Die Zulassungsstudie schloss Patient*innen ein, bei denen eine Hochrisiko-Situation diskutabel ist. Dazu gehören z. B. Diabetes mellitus unabhängig von der Beherrschung der Erkrankung, Alter ≥ 60 Jahre unabhängig von weiteren Risikofaktoren, BMI ≥ 30 ohne weitere Risikofaktoren. Wünschenswert wäre eine größere Studie, in der auch signifikante Unterschiede in den einzelnen Risikokonstellation quantifizierbar gewesen wären.</p> <p><u>Vergleich mit anderen Therapieoptionen</u></p> <p>Studien zum Vergleich der verschiedenen, jetzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen liegen nicht vor. Entsprechend richtet sich die Indikation zum Einsatz von Remdesivir u. a. nach dem Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber den oralen Arzneimitteln oder nach der Indikation zum Einsatz monoklonaler Antikörper aufgrund von Immunsuppression.</p> <p>Remdesivir ist eine wirksame Therapie zur Verhinderung schwerer Verläufe bei Patient*innen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Aufgrund der dynamischen Situation in der</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

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)
	Pandemie vor allem in Bezug auf die vorherrschende SARS-CoV-2 und auf den immunologischen Schutz der Bevölkerung ist der Zusatznutzen von Remdesivir nicht quantifizierbar.	

Literaturverzeichnis

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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Remdesivir (D-789)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
von 13:30 Uhr bis 14:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dransfeld

Frau Hogger

Herr Mattern

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Dach

Frau Worf

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Klassen

Frau Wilmer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Lehmann

Herr Dr. Schierholz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Jah

Frau Surmund

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Mohrlang

Frau Wallisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Fröling

Herr Löffler

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses; Montag, Anhörungstag. Wir sind jetzt bei Remdesivir in der Indikation COVID-19 ohne zusätzliche Sauerstoffgabe bei erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. April 2022, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Gilead, Stellung genommen hat, zum anderen als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis und Pfizer sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für Gilead Sciences, also für den pharmazeutischen Unternehmer, sind Herr Mattern, Frau Hogger und Frau Dransfeld zugeschaltet, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Frau Professor von Lilienfeld-Toal, außerdem Frau Dach und Frau Worf von MSD, Frau Dr. Klassen und Frau Wilmer von Novartis, Herr Dr. Schierholz und Frau Dr. Lehmann von Lilly, Frau Surmund und Herr Dr. Jah von Astra, Frau Wallisch und Frau Mohrlang von Glaxo, Frau Fröling und Herr Löffler von Pfizer sowie Herr Bussilliat vom vfa.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte des Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Zunächst darf ich uns wie immer kurz vorstellen. Herr Christian Mattern ist der interimistische Leiter der Abteilung Market Access bei Gilead. Frau Hogger ist Biostatistikerin und hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Mein Name ist Sabine Dransfeld, und ich bin in der Abteilung Market Access für die Bereiche HIV, Lebererkrankungen und für das Remdesivir verantwortlich.

Wir sprechen heute zum zweiten Mal über das erste Arzneimittel, das für die Behandlung von COVID-19 zugelassen wurde, nämlich das Remdesivir. Ganz kurz zum Wirkmechanismus: Remdesivir verhindert direkt die virale Replikation, und die Zielstruktur von Remdesivir ist dabei die virale Polymerase. Das ist insofern relevant, als dass die Polymerase in ihrer Struktur und ihrer Aminosäuresequenz sehr stabil ist und sich im Lauf der viralen Evolution, also der Variantenbildung, überhaupt nicht verändert hat. Damit können wir hier also von einer Wirksamkeit der Substanz ausgehen, die unabhängig von der jeweiligen Virusvariante ist.

Remdesivir hemmt also die Vermehrung des Virus und verbessert damit nicht nur die Akutsymptomatik von COVID-19, sondern verhindert auch die Progression in die systemische Hyperinflammation mit schweren, prognostisch eher ungünstigen Verläufen und erhöhter Mortalität. Die Reduktion der Viruslast ist dabei vor allem in der frühen Phase der Erkrankung relevant, während eine antivirale Therapie oder eine rein antivirale Therapie in der späten hyperinflammatorischen Phase eher von geringerem klinischem Wert ist. Dass insbesondere die frühe Remdesivir-Therapie einen klinischen Nutzen aufweist, wurde bereits im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu den sauerstoffpflichtigen Patienten bestätigt, indem der G-BA für Patienten mit Low-flow-Sauerstofftherapie zu Therapiebeginn einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vergeben hat.

In der hier relevanten Zulassungserweiterung geht es nun um Patienten, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, also um eine Patientenpopulation in einer noch früheren Phase der Erkrankung. In dieser Population bestätigt sich nun erneut der klinische Nutzen der sehr frühzeitigen Gabe von Remdesivir.

In der im Dossier vorgelegten doppelblinden placebokontrollierten Phase-III-Studie GS 9012 verringert Remdesivir nachweislich COVID-19-bedingte Hospitalisierungen und ist dabei gleichzeitig sehr gut verträglich, sodass das IQWiG einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben hat. Die Ergebnisse dieser Studie haben übrigens auch zur Aufnahme in die Leitlinien mit der entsprechenden Empfehlung geführt.

Dass der Nutzen hier als nicht quantifizierbar eingestuft wurde, liegt dabei weniger an der zugrunde liegenden Evidenz als vielmehr an den Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit dieser Evidenz auf den heutigen Versorgungskontext; genau dasselbe Thema haben wir bereits im ersten Verfahren länglich diskutiert.

Alle Studien zu Remdesivir wurden bereits im Jahr 2020 und damit zu Beginn der Pandemie durchgeführt. Die hier relevante Studie GS 9012 wurde im September 2020 begonnen und im April 2021 dann frühzeitig gestoppt. Bedingt durch den Zeitraum, in dem die Studie schlussendlich durchgeführt wurde, wurden natürlich ausschließlich ungeimpfte Patienten eingeschlossen, also auch entsprechend dem Protokoll, und des Weiteren waren die damals eingeschlossenen Patienten natürlich mit den damals vorherrschenden Varianten infiziert und nicht mit den aktuellen Varianten, speziell nicht mit Omikron. Genau hieraus ergeben sich eben die Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungskontext, und diesen Unsicherheiten hat das IQWiG durch die Beschränkung des Zusatznutzens auf die ungeimpften Patienten und durch die Einstufung als „nicht quantifizierbar“ entsprechend Rechnung getragen.

Ungeachtet dieser Unsicherheiten ist die vorgelegte Evidenz auch unserer Auffassung nach ausreichend belastbar für die Ableitung eines Zusatznutzens. In diesem Kontext würde ich gerne, bevor ich dann zum Schluss komme, zwei Punkte hervorheben.

Zum Ersten wurde die Studie, wie vorhin kurz erwähnt, vorzeitig abgebrochen. Ursache hierfür waren damals Rekrutierungsprobleme, und zwar zum einen, weil die Infektionszahlen wieder rückläufig waren, vor allen Dingen aber auch, weil zu diesem Zeitpunkt die ersten monoklonalen Antikörper verfügbar waren, die genau in dieser Population indiziert sind. Entsprechend gestaltete sich die Rekrutierung dann schwierig, und die Studie wurde abgebrochen. Damit wurden also nur 584 der insgesamt 1.264 Patienten rekrutiert. Trotz der wesentlich geringeren Fallzahl zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied bei dem nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“.

Zum Zweiten haben wir entsprechend der Formatvorlage bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse sowohl die Gesamtraten als auch die unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen dargestellt. Das Auftreten von erkrankungsbezogenen Ereignissen spiegelt naturgemäß nicht das Nebenwirkungsprofil einer Substanz, sondern primär die Wirksamkeit.

Dabei zeigt sich nun Folgendes: Der Vergleich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse zeigt keinen Unterschied zwischen Remdesivir und Placebo und bestätigt die gute Verträglichkeit. Dieser Endpunkt wurde schlussendlich auch bei der IQWiG-Bewertung für die Endpunktkategorie Verträglichkeit herangezogen. Relevant ist hier aber durchaus auch der Gesamtratenvergleich, also der Vergleich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Einschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse, also die Gesamtraten der SUE. Dieser zeigt nämlich einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Remdesivir und bestätigt damit, wenn auch hier nicht eingeschlossen, nochmals die gute Wirksamkeit.

Zusammengefasst sehen also auch wir den Zusatznutzen für Remdesivir hier als gerechtfertigt an. – Ganz herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dransfeld, für diese Einführung. – Erste Frage an die Vertreterinnen und Vertreter der DGHO: Wie sehen Sie den derzeitigen Stellenwert von Remdesivir in der klinischen Praxis, vor allem im Hinblick auf die neuen oralen

Therapieoptionen? Und – dazu haben Sie in Ihrer Stellungnahme ja dann auch länglich Stellung bezogen – spielt der Impfstatus von Patientinnen und Patienten in der klinischen Versorgung eine Rolle? Können sich daraus Therapieentscheidungen verändern? – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zur Erklärung, warum wir schon wieder hier sind. Die erste Auswertung, die es in Deutschland zu COVID-19 gab, bezog sich auf die Gruppe der Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen und diejenigen unter immunsuppressiver Therapie, die mit der höchsten Sterblichkeit, und zwar mit ziemlichem Abstand vor allen anderen Risikofaktoren. Deswegen sind wir leider in den letzten zwei Jahren Experten dafür geworden und haben wir Ende des letzten Jahres – das BMG mit anderen zusammen – auch die entsprechenden Verlautbarungen zu den Medikamenten geschrieben.

Der Punkt, den wir gemacht hatten – Herr Hecken, Sie hatten es schon erwähnt –, betrifft einmal die Frage: Wie weit ist der Impfstatus relevant? Grundsätzlich ist der Impfstatus natürlich relevant, aber in dem, was wir heute auch in unserem Patientenkollektiv sehen, ist eher die Frage: Wie ist der Immunstatus? Das ist weniger der Impfstatus. Natürlich wird der Immunstatus auch durch die Impfung beeinflusst, aber eben auch durch die unterschiedlich guten Ansprechraten auf die Impfung, speziell bei unseren Patienten, hämatologischen Patienten, und zwar dadurch, dass ein Teil der Patienten trotz Impfung nicht anspricht. Deswegen ist „Geimpft sein“ für uns ein nicht ausreichender Parameter. Von uns aus würden wir nicht sehen, ob das dann, wenn jemand trotz Impfung eine COVID-19-Erkrankung bekommt, aber dennoch mit Hinweisen auf einen schwierigen Verlauf, einen Unterschied für die Gabe macht.

Das heißt unsere Empfehlungen sind, dass die Patienten, die COVID-19-Symptome entwickeln, in der Frühphase eine Therapie bekommen sollten, das heißt in den ersten drei bis fünf Tagen. Dann haben wir uns hier für eine Oder-Empfehlung entschieden, und sie ist auch in den Leitlinien so abgebildet: Entweder ist es das Molnupiravir oder das Nirmatrelvir oder das Remdesivir als Virostatikum.

Der Unterschied, den wir machen, ist vor allem, ob es Kontraindikationen gibt. Ganz konkret ist Nirmatrelvir nicht so gut geeignet bei Patienten, wo viele Interaktionen da sind, und Molnupiravir ist bei Verdacht auf Schwangerschaft oder Schwangerschaft kontraindiziert. Dazu kommt die Compliance-Frage: Wenn Sorge da ist, ob die Compliance wirklich hoch ist, spricht viel für eine intravenöse Therapie, auch wenn Remdesivir dadurch etwas mühsamer applizierbar ist. Wir sollten nicht vergessen, dass wir inzwischen mit dem Evusheld auch eine Antikörpertherapie zur Verfügung haben, wodurch wir mit einer nachhaltigeren Wirkung das Immunsystem bei denjenigen verbessern können, die nicht auf die Impfung angesprochen haben.

Das heißt: Ja, wir sehen Remdesivir mit einem Nutzen, wir sehen, dass heute der Status „Nicht-geimpft-Sein“ eher nicht ausreichend gut hinsichtlich dessen differenziert, was wir tun müssen, und wir haben eine Differenzialtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Professor von Lilienfeld, Ergänzung?

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Eigentlich vor allem die Bestätigung dessen, was Herr Professor Wörmann gesagt hat. Wir haben eben auch noch einmal den Hinweis darauf, dass es sich um ein Kollektiv von Patientinnen und Patienten handelt, das ein sehr hohes Risiko für einen schweren Verlauf hat, und darauf, dass Remdesivir gut verträglich ist, wenig Interaktionen hat und wir die Compliance gesichert haben. Es geht tatsächlich darum, auch noch einmal zu bestärken, dass diese i.v.-Applikation für uns in der Hämatologie/Onkologie kein Problem darstellt; ganz im Gegenteil: Das ist teilweise auch einfacher zu applizieren.

Ich denke, ein Vorteil, der sich auch noch bildet, ist die Annahme, dass Remdesivir robuster ist gegenüber den Mutationen, die das Virus eben möglicherweise auch noch haben wird.

Auch noch einmal zur Bestärkung der Indikation, überhaupt zu therapieren: Es ist ja so, dass wir genau in diesem Patientenkollektiv neben dem hohen Risiko der schweren Verläufe nun auch das relativ hohe Risiko einer Langzeitausscheidung sehen, was dann im weiteren Verlauf die Therapien schwierig macht und was uns ganz besonders darin bestärkt, dass es sinnvoll ist, antiviral zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau von Lilienfeld. – Jetzt habe ich Frau Teupen von der PatV; bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage zu den Morbiditätsendpunkten. Da gibt es diesen FLU-PRO plus, den Sie nicht dargestellt haben. Die Frage nach der Rationale dahinter und danach, warum es so geringe Rücklaufquoten gibt, geht an den pharmazeutischen Unternehmer, ebenso die Frage zu einem anderen Morbiditätsendpunkt, der Art der Sauerstoffgabe, warum Sie das nicht etwas spezifiziert haben, weil das IQWiG sagt, dass man das nicht auswerten könne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Für den Punkt Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Mit der ersten Frage beginnend: Es wurden tatsächlich in der Studie Patient-reported Outcomes über den Fragebogen FLU-PRO plus erfasst. Dieser Fragebogen wurde ursprünglich für die Grippe entwickelt und der in dieser Studie für COVID-19 modifiziert bzw. adaptiert, indem man zwei Fragen in der Domäne Geschmackssinn und Geruchssinn ergänzt hat. Das Problem ist aber, dass der FLU-PRO plus zum einen nicht für COVID-19 validiert ist, was die ganze Bewertung per se natürlich schwierig bzw. unmöglich macht; zum anderen lagen nur für 22 Prozent der behandelten Population tatsächlich Baseline-Daten vor.

Zu Ihrer Frage, warum die Rücklaufquote so niedrig war: Zum Ersten gab hier offenkundig leider Unklarheiten bezüglich des konkreten Zeitpunkts, zu dem der Fragebogen hätte ausgefüllt werden müssen, also vor der ersten Studienmedikation, vor Baseline: Es war nicht ganz klar. Zum Zweiten stand der Bogen leider erst verspätet zur Verfügung, das heißt nach Einschluss der ersten Patienten, sodass die ersten eingeschlossenen Patienten den Fragebogen gar nicht hätten ausfüllen können.

Insofern ist das alles wohl ein bisschen auch der Pandemie und der Geschwindigkeit geschuldet. Es ist leider, wie es ist: Die Daten sind nicht wirklich valide, und insofern haben wir sie der Transparenz halber vollumfänglich in Anhang 4b präsentiert, aber nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Der eine Teil ja. Die andere Frage war die nach der Operationalisierung für den medizinischen Bedarf: Sauerstoffgabe, intensivmedizinische Behandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Ah, okay. – Da gab es tatsächlich, was der primäre Endpunkt war, den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Hospitalisierung. Es gab hier keine präspezifizierten Kriterien im Hinblick auf bestimmte Parameter, die bei der Hospitalisierung vorliegen sollten, sondern es oblag vollumfänglich dem Prüfarzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Teupen, sind die Fragen beantwortet?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

– Okay. – Als Nächsten habe ich Herrn Kaiser vom IQWiG. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu dem ganzen Komplex Impfung ein, zwei Fragen und auch eine Anmerkung.

Ich kann verstehen, dass die Trennung geimpft/ungeimpft vielleicht nicht ausreichend klar zwischen der tatsächlichen konkreten Situation differenziert. Es gibt eine Population, die bezüglich der Impfung, nicht zwingend bezüglich der Reduktion des Risikos differenziert wird, einfach deswegen, weil gegebenenfalls die Impfung auch nicht so anschlägt; das hatten Sie auch so beschrieben, Herr Wörmann. Es geht also eigentlich um den Immunstatus.

Die Frage ist, wie man diese Population abgrenzen kann; denn das gilt ja nicht für alle ursprünglich einmal als „mit einem Risiko für einen schweren Verlauf“ bezeichneten Patientengruppen. Also, um es mal ganz konkret zu sagen: Menschen unter 60, die eine gut behandelte Hypertonie haben, werden natürlich eine ganz andere Situation jetzt nach einer Impfung haben, als sie das vorher hatten. Und da wird sich auch ganz konkret die Frage stellen: „Haben die überhaupt noch ein Risiko für einen schweren Verlauf?“; denn das ist ja auch die Indikation von Remdesivir. Wenn man sich einmal anschaut – und so kann man sich dem Ganzen vielleicht nähern –, wie jetzt in der Situation, da es die Impfung seit längerer Zeit gibt, Studien in dieser Population „erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf“ durchgeführt werden, also was da die Ein- und Ausschlusskriterien sind, dann sieht man auch tatsächlich diese Unterscheidung.

Bei den Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie oder einer immunsupprimierenden Erkrankung – dazu gehören sicherlich auch die onkologischen Erkrankungen – spielt der Impfstatus für den Einschluss keine Rolle. Bei ihnen wird per se davon ausgegangen, dass sie weiterhin ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf haben. Ein Großteil der Patienten, die aber in diese Studie eingeschlossen worden sind und für die ursprünglich auch diese Indikation gestellt worden ist – dazu gehören zum Beispiel diejenigen mit Bluthochdruck, aber auch diejenigen mit Adipositas als einzigem Risikofaktor –, wird in solche Studien nur noch *dann* eingeschlossen, wenn sie nicht vollständig geimpft sind, weil man eben durch die Impfung genau das Risiko für einen schweren Verlauf reduzieren würde. Es wäre auch ein wenig seltsam, wenn aus der Tatsache, dass jetzt mit der Botschaft geimpft wird: „Damit reduziert ihr euer Risiko für einen schweren Verlauf“, man keine Konsequenzen im Sinne von „Jetzt gibt es auch ein geringeres Risiko für einen schweren Verlauf“ ziehen würde.

Also, die ganz konkrete Frage bezieht sich auf Folgendes. Man kann das durch zwei verschiedene Herangehensweisen in dieser Bewertung machen. Man kann entweder tatsächlich versuchen, diese Trennung zwischen geimpft und ungeimpft vorzunehmen; das ist übrigens etwas, was die Zulassungsbehörde auch im EPAR beschrieben hat. Die andere Sache, die man machen kann, ist: Man kann das Anwendungsgebiet mit Blick auf die heutige Situation interpretieren, also darauf, dass im Grunde genommen Remdesivir für vollständig geimpfte Menschen gar nicht zugelassen ist, die eben nicht eine immunsupprimierende Erkrankung oder eine immunsupprimierende Therapie haben, weil man da davon ausgeht, dass sie eigentlich gar kein höheres Risiko für einen schweren Verlauf mehr haben. Also, das sind so die verschiedenen Herangehensweisen. Die Frage an die DGHO wäre jetzt, ob Sie das nachvollziehen konnten und was aus Ihrer Sicht an dieser Stelle vielleicht der günstigere Weg wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist genau die Diskussion, die wir Ende letzten Jahres geführt haben, als es darum ging, welches Präparat wir in welcher Indikation einsetzen. Das bezog sich nicht allein auf Remdesivir, sondern auch auf die beiden oralen Präparate und auch die eben schon erwähnte Differenzialtherapie mit der Frage, ob nicht einer der monoklonalen Antikörper wirksamer oder vielleicht sogar für diese Gruppen besser geeignet wäre.

Wir haben uns von vornherein für den zweiten Ansatz entschieden, das heißt, die bessere Definition oder den Versuch der besseren Definition der wirklich vulnerablen Patienten, weil wir eben Sorge haben, dass auch mit den Daten, die wir jetzt haben, zum Beispiel der Titer

neutralisierender Antikörper, für solche Therapien kein wirklich realistischer Parameter für eine Therapiesteuerung ist. Wir wissen keinen wirklich kritischen Grenzwert, wir wissen, dass nicht alleine unsere Patienten diejenigen sind, die schlecht ansprechen – das können auch Patienten über 90 und mit multiplen Komorbiditäten sein –, und es ist völlig unrealistisch, zu denken, dass wir an dem Tag, an dem wir anfangen sollten zu behandeln, jetzt auch noch zum Beispiel über ein Wochenende wirklich gute Befunde in Bezug auf neutralisierende Antikörperkriegen würden, sodass auch ein bisschen Pragmatismus darin ist.

Die allererste Frage, die wir für den Auftrag, den wir damals vom BMG bekommen hatten, an die Firmen zurückschrieben, lautete, ob es eine Subgruppenanalyse der Parameter gibt, die Sie eben zum Teil schon genannt haben. Außerdem haben wir – viel wichtiger – gefragt, ob nicht das Vorliegen von zwei oder drei Risikofaktoren eine kritische Gruppe identifizieren würde. Zum Beispiel wäre zu fragen, ob nicht allein der unter 60-Jährige mit einer Hypertonie, sondern derjenige, der gleichzeitig einen Diabetes hat, der nicht gut eingestellt ist, oder der gleichzeitig eine ausgeprägte Adipositas hat, doch in die Risikogruppe hineinfällt. Diese Daten gibt es leider nicht in dieser Tiefe.

Zudem ist es nun leider auch so – wir haben das ganz bewusst in der Stellungnahme auch aufgeführt –, dass die Gruppe der uns als so vulnerabel erscheinenden Patienten in dieser Zulassungsstudie auch für Remdesivir relativ klein ist, dass wirklich die Gruppe der immunsuppressiv behandelten Patienten oder der onkologischen Patienten mit aktiver Krebserkrankung relativ klein ist. Das ist ein Stück weit unbefriedigend.

Ehrlicherweise denken wir aber, dass dann, wenn man diese Gruppe nehmen würde, der Unterschied dramatischer ausfallen würde, dass es nicht zulasten des Gesamtergebnisses gehen würde, sondern dass wir dann eher eine Gruppe hätten, die nicht diese relativ niedrige Hospitalisationsrate hat, sondern eine viel höhere hätte, die man entsprechend senken könnte. Beweisen können wir nicht, dass es so ist, aber das eben ist unser Ansatz. Dazu gehört genauso, dass wir den Ratschlag geben, im individuellen Fall eine Abschätzung zu machen, wie der klinische Verlauf ist.

In den Diskussionen, die wir zum Beispiel mit Humanmediziner haben, ist es so: Es gibt durchaus eine Gruppe von Patienten mit Risikofaktoren, die wirklich jeder Virusinfekt schwer mitnimmt, auch in der Vergangenheit schon. Sie können wir nicht gut fassen, aber das wäre auch jemand, bei dem wir dem Allgemeinmediziner sagen, ihn oder sie lieber für so eine Therapie vorzusehen, während jemand, der zwar Risikofaktoren hat, aber sonst da gut durchgesehelt ist, vielleicht nicht die Risikogruppe darstellt. – Ich glaube, schärfer können wir es zurzeit nicht formulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Kaiser, Sie hatten den Finger gehoben. Ich nehme an, Sie haben eine Nachfrage oder wollen insistieren. – Bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich will weniger insistieren; ich kann das sehr gut nachvollziehen. Das bedeutet aber eben auch, dass die Art und Weise, wie die Patientenpopulation ursprünglich in diese Studie eingeschlossen wurde, wobei die Definition oder die Beschreibung des Risikos für einen schweren Verlauf an *einem* Risikofaktor zum Beispiel auch bei unter 60-Jährigen festgemacht wurde, eigentlich in einer Situation einer vollständigen Immunisierung nicht mehr adäquat ist. Es mag immer einzelne Ausnahmefälle geben, wie Sie sie gerade zuletzt beschrieben haben, bei denen man aus der vorhergehenden Geschichte weiß, das nimmt die immer mit; das ist genau das, was Sie beschrieben haben. Aber vom Prinzip her würde man solch eine Population ja eigentlich nicht mehr so charakterisieren: Die haben – grundsätzlich alle – jetzt noch weiterhin ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf.

Das Problem besteht ein bisschen, wie Sie eben gerade auch beschrieben haben, mit dem immungeschwächten Zustand. Ja, ich gebe Ihnen recht, ich gehe auch davon aus, dass das eher dann ein größerer Effekt ist, einfach deshalb, weil vermutlich auch das Basisrisiko höher ist; das wissen wir nicht genau. Genau hinsichtlich dieser Gruppe gibt es in der

Fachinformation leider auch den Hinweis, dass bezüglich der Sicherheit, also bezüglich der Nebenwirkung, eigentlich zu wenig Daten da sind, um zu sagen, dass Remdesivir da ausreichend sicher ist – das steht explizit in der Fachinformation –; denn diese wenigen Daten haben ja nicht nur Auswirkungen auf die Informationen zur Wirksamkeit, sondern natürlich auch auf die Informationen dazu, wie das mit den Nebenwirkungen ist.

Insgesamt haben wir hier also, so glaube ich, eine relativ unsichere Situation genau bei der Gruppe, die eigentlich dieses hohe Risiko heute unter der Impfsituation hat. Ich glaube aber auch, es ist notwendig, stärker zu beschreiben und einzugrenzen, wie auch immer das gelingen wird, was eigentlich heutzutage noch das Risiko für einen schweren Verlauf ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Nebenwirkungen sind ein kritischer Punkt für uns, weil wir uns gerade mit der Kombinationstherapie und der oralen Therapie am Anfang sehr schwer damit getan haben, diese Arzneimittelinteraktionen zu definieren, die dann auch von den Apothekern sehr intensiv bearbeitet wurden. Die beiden ersten, die an der Charité mit Remdesivir in dieser Situation behandelt wurden, waren, glaube ich, meine Patienten, ein junger Patient mit einer akuten lymphatischen Leukämie und ein älterer mit einer chronisch lymphatischen Leukämie. Insofern gibt es auch Rückmeldung aus anderen Behandlungszentren. Da wirkt es nicht so, dass es eine hohe Nebenwirkungsrate gibt. Das schließt es nicht aus, würde aber zu den Erfahrungen aus der Zulassungsstudie und auch aus den anderen Studien passen, dass Remdesivir in dieser Situation, über nur drei Tage gegeben, ein günstiges Nebenwirkungsprofil hat, mit aller Vorsicht. Aber, Frau von Lilienfeld, Sie kennen viele davon. Also, unsere Erfahrungen gehen in die Richtung. Das scheint nicht unser Problem zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau von Lilienfeld, Ergänzung.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Ich würde das bestätigen, auch aus dem relativ breiten Einsatz, der auch in unserem Zentrum in Jena erfolgt ist: Es ist ein gut verträgliches Medikament, es macht keine großen Probleme in irgendeiner Form. Es hat insbesondere nicht diese Problematik der Interaktionen. Insofern ist es vollkommen korrekt: Das wäre ein guter Moment für die Wissen generierende Versorgung, um wirklich mehr Informationen über die Nebenwirkungsrate zu haben. Aber der erste Eindruck ist sehr positiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau von Lilienfeld. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Mich treibt diese Subgruppenbildung tatsächlich auch noch mal um, und dazu auch noch eine Frage an die Kliniker, was ich einmal aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme und jetzt auch aus der mündlichen mitgenommen habe: Wie würden Sie denn die Gruppe bezeichnen? Ich habe mitgenommen, „Geimpft/ungeimpft“ funktioniert so nicht. Aber wie würden Sie denn die Gruppe bezeichnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns als Terminus mit den anderen Fachgesellschaften auf den Terminus „Vulnerable Patient*innen“ fokussiert. Das ist natürlich auch nicht besser, weil Sie nicht anhand eines Checkpoint-Algorithmus, den man abhaken kann, sagen können: Das sind die vulnerablen Patienten. – Aber das sind die, die ich eben beschrieben habe. Das wären diejenigen mit mehreren Risikofaktoren oder den dominierenden Risikofaktoren; das sind zum Beispiel die Immunsupprimierten oder Personen mit aktiver Krebserkrankung. Wir wissen aber auch, dass zum Beispiel Patienten unter Dialyse zu den Hochrisikopatienten zu gehören scheinen oder jemand, der älter ist und einen ganz schlecht eingestellten Diabetes hat. Das ist eine Gruppe mit extrem hohem Risiko. Das sind aber wirklich Einzelerfahrungen der einzelnen Fachgebiete, die hierzu eingetragen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Oder die Patienten von den Hausärzten, die immer Pech haben; das war die letzte Gruppe.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich halte es für äußerst wichtig, dass wirklich in dieser Entscheidung – zumindest weil wir keine besseren Daten haben – das genau das ist, was wir mit ihnen kommuniziert haben. Viele von den Allgemeinmedizinerinnen waren überhaupt ein bisschen zurückhaltend, was diese Therapien angeht, und haben sich für andere Empfehlungen entschieden, mit denen wir eher Schwierigkeiten hatten. Aber ich glaube, aus der Erfahrung ist es genau das, was man denen gut vermitteln konnte, wo sie mitgehen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Deshalb wollte ich das auch noch einmal erwähnen, Herr Wörmann. Das war jetzt nicht zynisch, sondern das war die Gruppe, die weder einen schlecht eingestellten Diabetes noch sonst etwas hatte, sondern eben in der Vergangenheit immer schon Probleme hatte. Deshalb habe ich die nochmals ergänzend erwähnt. – Frau von Lilienfeld.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Vielleicht noch ganz kurz ergänzend dazu: Vielleicht tendiert Ihre Frage auch in die Richtung, welche Gruppe von denen mit Risiko vielleicht auch eine Vergleichstherapie bekommen könnte versus eben eine intravenöse Therapie. Da muss man sagen: Es gibt natürlich schon ein Kollektiv, was diese Risikofaktoren auf sich vereint, das als vulnerable Gruppe zu definieren ist, aber das zum Beispiel weite Anreisewege hat oder aus sonstigen anderen Gründen mit einer Tablette besser versorgt ist. Das heißt, es hat schon auch mit der Versorgungsstruktur zu tun, welches Medikament im Einzelfall gewählt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Lilienfeld. – Frau Bickel, Frage beantwortet, oder nicht? Also, wir haben jetzt eine Definition, aber die ist genauso sperrig.

Frau Bickel: Ja. Also, damit muss man jetzt umgehen. Also, ich bin auch nicht glücklich mit „Geimpft/ungeimpft“. Aber gut, das muss man sich auch noch einmal überlegen. – Ich habe noch eine komplett andere Frage. Dann würde ich erst einmal Frau Kunz vorlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Kunz und dann wieder Frau Bickel.

Frau Dr. Kunz: ich habe zwei Fragen zur Hospitalisierung an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie schreiben selbst in Modul 3, Sie gingen davon aus, dass weiterhin ausschließlich in Kliniken Remdesivir eingesetzt werde, und aufgrund der Behandlungsdauer von drei Tagen mit der Notwendigkeit medizinischer Überwachung unter vorgegebenen Bedingungen werde vorrangig von einer stationären Therapie ausgegangen. Vor diesem Hintergrund möchte ich gerne wissen, wie Sie den Vorteil bei der Hospitalisierung im deutschen Versorgungskontext einordnen, wenn Sie doch davon ausgehen, dass die Patienten sowieso stationär behandelt werden. – Danach habe ich noch eine zweite Frage zur Hospitalisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Ganz grundsätzlich, um das nochmals zu betonen: Ja, die Studie 9012 ist im ambulanten Setting durchgeführt worden, und entsprechend ist da auch die formale Zulassung für das ambulante Setting erfolgt. Allerdings – ich glaube, das haben wir gerade in der Diskussion schon nachdrücklich gehört – ist es eine Gabe über drei Tage und, wie Sie gerade sagten, unter medizinischer Überwachung. Das bringt natürlich Erfordernisse mit sich, die in der Regel hier nicht gegeben sind. Und zum anderen, ganz wichtig, müssen die Patienten auch über drei Tage täglich anreisen. Der tatsächliche Einsatz – das habe ich auch dem entnommen, was die Kliniker hier gerade gesagt haben – erfolgt also wirklich ausschließlich stationär.

Zu Ihrer Frage hinsichtlich des Endpunkts Hospitalisierung: Der Endpunkt Hospitalisierung steht ja nicht für Hospitalisierung an sich, sondern es ist davon auszugehen, dass Patienten nur dann hospitalisiert werden, wenn sich der klinische Zustand verschlechtert. Also haben

wir im Grunde hier einen Endpunkt, der gleichbedeutend ist mit einer klinischen Verschlechterung, und das ist natürlich in jedem Fall patientenrelevant, ungeachtet des Settings, über das wir hier sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Okay, vielen Dank. – Wenn es keine klaren Kriterien für die Hospitalisierung gab, dann ist es natürlich schwierig, das zu beurteilen. In dem Kontext habe ich auch noch eine Frage zu dem Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jedweder Ursache. Kann man da zum einen sagen, ob es da auch eine Mindestdauer gab, und zum anderen, ob bei diesem Endpunkt der Aspekt der Notwendigkeit der Beobachtung aufgrund von Nebenwirkungen von Remdesivir auch mit eingeflossen ist, also ob das auch ein Grund für Hospitalisierung war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Es gab, wie Sie sagen, zwei Endpunkte. Im Hinblick auf Hospitalisierung haben wir einmal die Gesamthospitalisierung; das waren 5 und 18 Patienten, also 5 unter Remdesivir und 18 unter Placebo. Diesen Endpunkt haben wir nicht eingeschlossen. Das IQWiG hat diesen Endpunkt ebenfalls lediglich ergänzend dargestellt. Vielmehr wurde der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 eingeschlossen. Das waren 2 Patienten unter Remdesivir und 15 unter Placebo.

Der Grund, warum ich die Zahlen hier nenne, ist Folgendes: Ja, es gab hier keine klaren Selektionskriterien im Hinblick auf die Einweisung in eine Klinik. Dessen ungeachtet sehen wir hier schon sehr deutliche Zahlen, und das obere Ende des Konfidenzintervalls liegt unter 0,6, um das noch einmal zu betonen. Den Unsicherheiten hierbei ist ja auch durch das IQWiG über seine Bewertung als „nicht quantifizierbar“ Rechnung getragen worden.

Wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, ging es ihnen um die Drei-Tage-Therapie. Ich glaube, das war hier schlichtweg kein Parameter, der relevant ist, sondern man hat einfach nur geguckt: Wurden die Patienten wegen COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert, oder wurden sie aufgrund irgendeiner Ursache ins Krankenhaus eingeliefert, einschließlich COVID-19?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und eine Hospitalisierung wegen Nebenwirkungen haben Sie nicht?

Frau Dransfeld (Gilead): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Denn das war ja auch Teil der Frage, die Frau Kunz gestellt hat. – Frau Kunz, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Ja. Ein Teil wurde nicht beantwortet, nämlich ob es bei der Gesamthospitalisierung auch diese Mindestdauer von 24 Stunden gab.

Frau Dransfeld (Gilead): Ja, der Parameter ist – Entschuldigung, dann hatte ich die Frage missverstanden. Ja, das war ja gemäß Studienprotokoll; also insofern ist es auch hier angewandt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Kunz?

(Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank!)

– Danke. – Dann wieder Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe auch noch mal eine Frage bezüglich der Resistenzen, also inwieweit diese möglicherweise auch in Zukunft nicht zu erwarten sind. Man weiß mittlerweile – da geht es aber eher um die Veränderung des Spike-Proteins –, dass die Wirksamkeit der Antikörper bei bestimmten Varianten ja doch deutlich nachgelassen hat. Dazu hätte ich gern eine klinische Einschätzung von Ihnen, wie Sie das bewerten, auch im Hinblick auf zukünftige Varianten; aber in der Studie hier sind ja weder Omikron noch Delta überhaupt untersucht worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Erstes habe ich Frau Dransfeld, dann würde ich auch noch einmal an Herrn Wörmann und Frau von Lilienfeld weitergeben. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Die Wirksamkeit in Bezug auf die heutigen Varianten lässt sich im Grunde direkt und indirekt nachweisen. Einmal gibt es tatsächlich direkte Daten, das heißt In-vitro-Daten, die deutlich zeigen, dass Omikron und auch Delta gegenüber Remdesivir nach wie vor empfindlich sind. Das ist einmal der direkte Nachweis.

Der zweite Nachweis kann sicherlich auch indirekt geführt werden. Sie hatten gerade das Spike-Protein erwähnt. Hierbei ist die Zielstruktur etwas ganz anderes, nämlich die virale Polymerase. Hierzu gibt es tatsächlich Untersuchungen zu fast 6 Millionen Isolaten aus ganz unterschiedlichen Varianten, die zeigen, dass die virale Polymerase – dankenswerterweise, muss man sagen – im Hinblick auf ihre Struktur und auf ihre Aminosäuresequenz äußerst stabil ist, sodass wir auch hier davon ausgehen können, dass sie konserviert ist, sodass wir hier auch von einer weiteren Wirksamkeit von Remdesivir ausgehen. Sie ist also sowohl direkt als auch indirekt nachgewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau von Lilienfeld, Herr Wörmann, Ergänzungen dazu?

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Von meiner Seite aus nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur in einer Richtung. Ich würde mich trotzdem nicht trauen, in die Zukunft zu schauen. Vor allen Dingen weiß ich nicht, wie wir es in Zukunft beurteilen. Ja, im Moment sieht es wirklich so aus, als sei es bei allen Mutanten, auch bei BA.5, vor allem das Spike-Protein, das Unterschiede habe. Aber ob das irgendwann auch mal Mechanismen der antiviralen Therapie umfasst, mag ich nicht vorhersehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön – Frau Bickel, Frage beantwortet oder weitere Fragen?

Frau Bickel: Ja, ich habe noch eine weitere Frage; aber ich glaube, Frau Kunz hat sich dann wieder gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann stellen Sie jetzt Ihre Frage, und dann kommt Frau Kunz.

Frau Bickel: Ich habe tatsächlich noch mal eine Frage, wie das in Deutschland in der Versorgungspraxis aussieht, also wenn die Patienten dann quasi für diese drei Tage stationär behandelt werden. Kommen sie dann für drei Tage ins Krankenhaus, oder sind das möglicherweise Schwerpunktpraxen, wo sie dann behandelt werden? Wie sieht die eigentliche Versorgung aus? Gehen sie dann wieder nach Hause, oder sind sie dann drei Tage im Krankenhaus? Vielleicht könnten Sie uns das auch noch mal aus der klinischen Praxis beantworten.

Und dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Remdesivir wurde meines Erachtens auch von der Bundesregierung eingekauft. Sind Sie denn mittlerweile ganz regulär in den Verkehr gekommen, oder planen Sie das? Vielleicht könnten Sie mir als pharmazeutischer Unternehmer auch diese Frage noch beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann fangen wir mit Frau von Lilienfeld an. – Bitte schön.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Ich denke, es ist in der Tat so, dass sich das Feld da ein bisschen auffächert. Ich denke, die Menschen, die ausschließlich zu einer dreitägigen Remdesivir-Therapie tatsächlich ins Krankenhaus kommen, sind eher in der Minderzahl. Wenn sie sonst komplett ambulant zu führen sind, dann gibt man eher eine Antikörperkombination oder ein orales Medikament.

Wir haben aber, nicht zu verachten, viele Menschen, die in einer sehr frühen Phase der SARS-CoV-2-Infektion im Krankenhaus sind, zunehmend tatsächlich auch wegen anderer Situationen, bei denen es dort dann aufgefallen ist und dann eben das Remdesivir im Rahmen der stationären Therapie antiviral verabreicht wird, teilweise vor der Prozedur, die man eigentlich machen wollte, teilweise parallel dazu. Ich denke, das ist die Versorgungspraxis und -realität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur als Ergänzung. Es geht nicht um die Applikation von Remdesivir, sondern es geht um das Managen eines nachgewiesenen SARS-CoV-2-positiven Patienten, und das muss eben organisiert sein. Und wenn es am Wochenende nicht anders organisiert wird, dann landet er auf einer SARS-CoV-2-, auf einer COVID-Station in einem Krankenhaus. Wenn es in einer Praxis mit einem positiven Patienten zu organisieren ist, wäre das auch vorzuziehen. Deswegen, glaube ich, gibt es eine bunte Landschaft in Deutschland. Das hängt aber wesentlich eher von der Logistik ab, vom Umgang mit SARS-CoV-2-positiven Patienten in der Fläche, als wirklich von der Gabe von Remdesivir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dransfeld, jetzt zu der Frage: Wie ist der Status, sind Sie im Verkehr im klassischen Sinne? Wir haben ja gesagt: In Verkehr befinden Sie sich, daraus resultiert ja die Dossierpflicht. – Ich muss jetzt vorsichtig formulieren, weil ja andere Teilnehmer hier sind, die das als pharmazeutische Unternehmen ein bisschen anders sehen. Aber das sei dahingestellt.

Frau Dransfeld (Gilead): Es ist in der Tat so, dass zunächst das Bundesministerium für Gesundheit Remdesivir über ein Joint Procurement Agreement von der Europäischen Kommission beschafft hat. Da sind tatsächlich heute noch Restbestände verfügbar. Dessen ungeachtet sind wir am 1. Juni 2021 mit dem Produkt in die Distribution gegangen, in Abstimmung mit dem BMG natürlich. Das heißt, das Produkt kann seit 1. Juni 2021 bei Gilead bestellt werden.

Dazu ergänzend aber auch noch mal: Vor dem Hintergrund der dreitägigen Therapie unter medizinischer Überwachung, der Tatsache, dass dies logistische Erfordernisse mit sich bringt, und der Tatsache, dass Patienten jeden Tag über drei Tage irgendwohin fahren müssten, sehen wir den Einsatz von Remdesivir in Deutschland ungeachtet der formalen Zulassung ausschließlich stationär, und deswegen steht das Remdesivir entsprechend als Klinikprodukt zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Fragen beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. – Darf ich trotzdem noch mal eine Frage an die Kliniker richten, jetzt auch noch einmal zum Stellenwert von Molnupiravir und Paxlovid im Vergleich zum Remdesivir? Das heißt, dann spielt eigentlich in der ambulanten Versorgung auch bei diesen vulnerablen Patientinnen und Patienten – ich nenne sie jetzt auch so – eher die orale Gabe eine Rolle, während bei den anderen Patienten und Patientinnen, die dann sowieso schon im Krankenhaus sind, das Remdesivir eine Rolle spielt. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Frau Lilienfeld.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Also, ich denke, generell kann man das so zusammenfassen, wobei das nicht ausschließlich zu sehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Wörmann hatte ja eben von der kritischen Infrastruktur gesprochen, die vorhanden sein muss, um das eben zu machen, und sagte: Am Wochenende landest du halt auf der COVID-Station, oder du bist schon da, gelegentlich einer anderen Prozedur. Aber der Schwerpunkt ist, wie Frau Dransfeld sagt, dann im stationären Setting. – Herr Wörmann, okay so?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau das. – Es ist wirklich die Logistik, auch bei den Leukämiepatienten: Wenn ein Angehöriger das in der Stern-Apotheke abholt, kann der Patient

zu Hause bleiben, dann ziehen wir das vor. Aber wenn das jemand ist, der ohnehin nicht in gutem Zustand ist, dann wird er stationär behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber wenn ich Frau Dransfeld richtig verstanden habe, ist die Stern-Apotheke ja wohl nicht der Adressat der Belieferung durch den pharmazeutischen Unternehmer. – Sie haben ja gesagt: Kann bei Ihnen bestellt werden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel, Frage beantwortet? – Danke schön. – Dann habe ich jetzt noch mal Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, zum einen zu den Zulassungsaufgaben. Da war einmal ein vollständiger virologischer Bericht beauftragt – er sollte im Februar 2022 vorgelegt werden – und dann die Post-hoc-Analyse der Wirksamkeitseindpunkte, stratifiziert nach Serostatus. Da will ich jetzt nachfragen, ob es dazu schon Informationen gibt, ob da etwas vorgelegt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erste Frage. – Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Das Problem mit dem Serostatus ist, dass dieser Status nicht Bestandteil des Protokolls war und von daher auch nicht systematisch erhoben wurde. Das heißt, der Serostatus konnte lediglich bei denjenigen Patienten erhoben werden, die zu Beginn der Studie einer Blutentnahme für ganz generelle optionale Biomarkeranalysen zugestimmt haben. Das sind de facto etwa 50 Prozent der Patienten, und das natürlich nicht zwingend randomisiert. Das heißt, es ist hier auch unklar, ob das überhaupt einem repräsentativen Teil aus der Studienpopulation entspricht. Insofern gibt es da einen Report, der aber in keinerlei Weise valide Aussagen mit sich bringt, eben aufgrund der Tatsache, dass der Serostatus nicht systematisch erhoben wurde. Insofern liegen uns dazu leider keine validen Daten vor.

Zu dem virologischen Bericht: Der virologische Bericht sollte in der Tat fertig sein, ist aber noch nicht fertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Okay, vielen Dank erst mal dafür. Und dazu gibt es dann auch keine Konsequenzen, wenn der Bericht zum Serostatus jetzt nicht vorgelegt wird?

Frau Dransfeld (Gilead): Wie gesagt, der Report wurde ja erstellt. Es ist in der Tat so: Ja, der Report ist gemacht worden, aber der Report bietet hier in keinerlei Weise aussagekräftige Daten, weil eben der Serostatus überhaupt nicht systematisch erhoben wurde. Von den 17 Patienten mit Endpunkt, also Hospitalisierung aufgrund von COVID-19, liegt gerade einmal für 6 der Serostatus vor. Das heißt, wir haben hier nur eine Zufallsauswahl, die aber tatsächlich keine Aussage erlaubt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Okay, vielen Dank. – Dann hätte ich noch eine zweite Frage, wenn das erlaubt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Dr. Kunz: Sie bezieht sich auf die Risikofaktoren. Es wurde vorhin schon thematisiert, dass ein Großteil oder die Mehrheit der Patienten mindestens zwei Risikofaktoren hatte. Unsere Frage ist jetzt, ob es auch Auswertungen für Patienten mit nur einem Risikofaktor auch im Hinblick auf die Hospitalisierung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Solche Auswertungen gibt es tatsächlich leider nicht. Das hängt unter anderem damit zusammen, dass tatsächlich 73 Prozent der Patienten in der Studie zwei oder mehr Risikofaktoren aufwiesen.

Vielleicht noch einmal nachgelagert zu der Diskussion zu den hämatologischen und den immungeschwächten Patienten: Da hatten jeweils 5 bzw. 3 Prozent der Patienten entsprechende Risikofaktoren, was Immunschwächung angeht, und 4 versus 6 Prozent, was die onkologischen Erkrankungen angeht. De facto ist es also so, dass die allermeisten Patienten, wie vorhin gesagt, mehr als einen Risikofaktor aufwiesen, sodass die Zahlen dann natürlich extrem gering werden, was eine valide Analyse hinsichtlich nur eines Risikofaktors angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Kunz und dann Herr Kaiser dazu. Oder sollen wir zuerst Herrn Kaiser nehmen? – Ja, Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich wundere mich gerade, Frau Dransfeld, dass Sie sagen, dass es die Auswertung nicht gebe. Sie gibt es. In dem Anhang Ihres Dossiers gibt es ja, stratifiziert nach den Risikofaktoren, eine entsprechende Auflistung. Das Problem bei der Analyse, die Sie durchgeführt haben, ist, dass Sie dabei nach drei Kategorien getrennt haben: kein Risikofaktor, ein Risikofaktor, zwei oder mehr Risikofaktoren. „Kein Risikofaktor“ hätte es eigentlich nicht geben dürfen; das sind auch nur ganz wenige Patienten, ich glaube drei und fünf oder so etwas.

Allerdings haben Sie den Interaktionstest über alle drei Gruppen durchgeführt. Er untersucht also, ob sich die drei Gruppen unterscheiden. Dadurch, dass Sie in der einen Gruppe, nämlich derjenigen ohne Risikofaktor, kein einziges Ereignis und damit ein unendlich großes Konfidenzintervall haben, zerhauen Sie sich den Interaktionstest total. Man sieht durchaus, dass bei einem Risikofaktor gerade einmal ein Ereignis aufgetreten ist; das ist immerhin ein Viertel der Population. Fast alle Ereignisse sind nur bei mindestens zwei Risikofaktoren aufgetreten.

Also, insofern gibt es zum einen die Analysen. Zum anderen würde ich nicht sagen: „Das ist nicht aussagekräftig“, sondern es ist ziemlich deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reaktionen darauf? – Herr Wörmann, Sie schütteln mit dem Kopf; dann kann Frau Dransfeld noch ein bisschen nachdenken, bis sie dran ist.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich schüttele nicht den Kopf, sondern ich wiege den Kopf nachdenklich, weil die Ergebnisse ziemlich identisch sind. Mit den Daten zu Molnupiravir und Nirmatrelvir kommt fast identisch dasselbe heraus. Aber weil die Anzahl der Ereignisse so niedrig ist, sind die Konfidenzintervalle riesig groß. Deswegen fällt es uns schwer, es bei diesen relativ kleinen Zahlen wirklich zu interpretieren. Deswegen: Nein, kein Schütteln des Kopfes; aber wir haben durchaus Probleme, das auf der Basis dieser wenigen Ereignisse in Empfehlungen umzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann berichtige ich mich fürs Protokoll: Herr Wörmann hat das Wort bekommen, weil er den Kopf nachdenklich wiegte. – Frau Dransfeld, Sie hatten den Finger gehoben. Das war korrekt? Und zwar den Mittelfinger.

Frau Dransfeld (Gilead): Nein, in keinerlei Weise. Das war eindeutig der Zeigefinger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Zeigefinger, okay.

Frau Dransfeld (Gilead): Ja, ich möchte mich korrigieren, weil ich in meiner Aussage unpräzise war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser hat es gemerkt.

Frau Dransfeld (Gilead): Herr Kaiser merkt es, ja. – Natürlich gibt es die Analysen, aber weswegen ich vorhin gesagt habe, die sind schlichtweg nicht aussagekräftig, ist Folgendes: Wir hatten einfach unter Remdesivir nur zwei Ereignisse. Deswegen ist es natürlich sehr schwierig, hier noch separate Auswertungen über verschiedene Strata hinweg zu treffen, was Risikofaktoren angeht. Insofern ist es eher der Ereignisrate geschuldet: Analysen ja, aussagekräftige Ergebnisse nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, Sie bewegen sich jetzt auffällig auf dem Stuhl. Ist das jetzt irgendwie als Wortmeldung zu werten oder als etwas, was protokollierungswürdig ist, oder war das dem Zufall geschuldet? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nein, ich wiege den Kopf – das habe ich ja eben schon mal gehört – wegen der Aussage, weil es da nur zwei Ereignisse gebe, könne man das nicht. Also, das ist schon eine sehr klare Trennung an der Stelle. Man sieht das ja auch an dem Basisrisiko. Und es ist schon klar: Wir haben ein breites Konfidenzintervall, in der Gruppe mit maximal einem Risikofaktor. Aber wenn man jetzt auch noch heranzieht, dass es hier um schwere Verläufe geht, um Hospitalisierung, dass es hier darum geht, dass mehr Risikofaktoren das Risiko für schwere Verläufe erhöhen, dann passt das schon alles ziemlich gut zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Dr. Köhler von der PatV.

Herr Dr. Köhler: Ich habe eine Frage an den pU. Sowohl das Bundesverfassungsgericht als auch die DEGAM und jetzt auch die klinischen Vertreter haben in ihrer Stellungnahme von vulnerablen Gruppen gesprochen. Wir haben jetzt einen Risikofaktor, wir haben zwei Risikofaktoren. Welche Risikofaktoren führen denn zu einer vulnerablen Gruppe und in welcher Ausprägung? Das ist vielleicht eine juristische Frage. Wir hatten zwischenzeitlich auch mal Berichte über akute Nierenfunktionsstörungen. Wie ist denn der heutige Stand der Kenntnis hierzu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Köhler. – Zu den Vulnerablen noch mal Frau Lilienfeld und Herr Wörmann und dann der pU.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Ich finde es extrem schwierig, sich da wirklich festzulegen, wann die vulnerable Gruppe anfängt und wann sie aufhört; das ist einfach fließend. Außerdem ist der eine Risikofaktor nicht gleich risikobehaftet wie der andere Risikofaktor, wie wir eben in der Gruppe der Menschen mit Krebserkrankungen auch sehr gut beobachten können. Das heißt, es ist also schon ein Problem. Mit anderen Worten: Ich finde es nach dem, was wir im Moment wissen, schwierig, das wirklich ganz präzise zuzuordnen, und würde mich da eher zurückhalten. Ich weiß nicht, ob Herr Wörmann noch etwas dazu sagen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich glaube, dem, was wir vorhin gesagt haben, ist nichts hinzuzufügen. Wir hätten gerne diese Daten mit größeren Patientenzahlen. Es ist sicherlich spannend, das zu tun. Aber so ist es ein bisschen dünnes Eis.

Vielleicht noch ganz konkret zu der Frage von Herrn Köhler nach der akuten Niereninsuffizienz: Ja, das ist ein kritisches Thema; aber soweit ich die Daten überschaue, sind diese Fälle fast alle im Kontext einer anderen schweren Erkrankung aufgetreten, wo man sozusagen nicht eine primäre Niereninsuffizienz hat, sondern schwersten Verlauf einer Erkrankung, vielleicht auch Infektion, wobei auch eine Niereninsuffizienz aufgetreten ist, die dann zusätzlich ein negativer Risikofaktor geworden ist, wegen aller Medikamente, die man geben muss. Akute Niereninsuffizienz im Moment würden wir nicht als Risikofaktor für eine vulnerable Personengruppe nehmen, sondern die Dialysepflichtigkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dransfeld, haben Sie noch eine Ergänzung?

Frau Dransfeld (Gilead): Vielleicht ganz kurz eine Ergänzung. Als pharmazeutischer Unternehmer sind wir selbstverständlich an die Zulassung gebunden. In der Zulassungsstudie sind entsprechende Risikofaktoren definiert worden, die wir hier anlegen. Mehr kann man aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers dazu nicht sagen. Für uns ist die Zulassung bindend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Danke schön. – Herr Köhler, Frage beantwortet, oder?

Herr Dr. Köhler: Vielleicht so weit wie möglich. Man muss vielleicht auch das Gesundheitssystem in einigen Teilen als vulnerabel ansehen, denn wenn ich in der Praxis sehe, dass ein Ergebnis eines PCR-Tests nach drei Tagen vorliegt, dann frage ich mich: Wie kann da eine frühzeitige Therapie, die dann vielleicht noch stationär erfolgen sollte, bei diesen Gruppen überhaupt realisiert werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, aber über die Vulnerabilität des Gesundheitssystems machen wir eine mehrtägige Anhörung im Gesundheitsausschuss. Okay. – Herr Wörmann, Sie haben sich jetzt gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz dazu. Wir haben uns ganz bewusst in unseren Empfehlungen dafür entschieden: Typische charakteristische Symptomatik plus Antigentest reicht uns zur Indikationsstellung für eine Therapie. – Dazu stehen wir auch weiterhin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Weitere Fragen? – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ich glaube, Frau Bickel hatte sich vor mir gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte Sie jetzt; es ist mir aber auch ziemlich egal. Dann Frau Bickel, anschließend Frau Kunz.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage auch an die Kliniker. Gibt es Daten, die belegen – also, es müssen dann ja Auswertungen sein –, wo die Immunantwort nicht ausreichend war, gerade bei den Patienten, die beispielsweise Malignome haben etc.? Bei wie viel Prozent der Patienten ist zu erwarten, dass die Immunantwort nach einer Impfung nicht ausreichend ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lilienfeld.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Das hängt davon ab, welche Charakteristika die Menschen selber mitbringen bzw. welche Art von Therapie sie bekommen. Es gibt Gruppierungen, bei denen Sie mit einer 80-prozentigen Wahrscheinlichkeit davon ausgehen können, dass die Immunantwort keinesfalls ausreichend ist, vielleicht sogar noch mehr, und es gibt Gruppen, in denen Sie davon ausgehen können, dass die Immunantwort altersadaptiert mit der Kontrollkohorte vergleichbar ist.

Gerade bei Menschen mit Malignomen ist zu beachten, dass sie eher älter sind und eben eher auch andere Komorbiditäten mitbringen. Das heißt, es ist sehr spezifisch. Ganz konkret sind es vor allem die hämatologischen Neoplasien mit den entsprechenden Therapien wie zum Beispiel eine B-Zell-Depletion, die zu einer starken Reduktion der Immunantwort führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lilienfeld.– Herr Wörmann, Ergänzungen oder okay? – Herr Wörmann hebt den Daumen. – Frau Bickel, weitere Frage?

(Frau Bickel: Nein, danke, das war es, vielen Dank!)

– Okay. – Dann Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch mal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Veränderung der Viruslast. Sie hat sich in beiden Armen kaum unterschieden. Gibt es eine Erklärung dafür, warum sich unter dem antiviralen Wirkstoff Remdesivir die Viruslast nicht stärker verringert als unter Placebo?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Der Mechanismus, der dahinterliegt, ist tatsächlich vollkommen unklar. Da kann man postulieren, ob der Proofreading-Mechanismus, ein Korrekturmechanismus, den SARS-CoV-2 hat, dabei tatsächlich irgendeine Rolle spielt, sodass da die Wirksamkeit womöglich zum Teil ausgehebelt wird, wobei auch ganz klar ist, dass sich Remdesivir diesem Mechanismus entziehen kann. Aber noch mal: Das ist reine Spekulation.

Interessant ist an der Stelle aber auch, dass sich auch unter den anderen antiviralen Arzneimitteln bzw. Arzneimitteln, die bei COVID-19 eingesetzt werden, nicht so wirklich eine

komplett klare Korrelation zwischen Viruslast und klinischen Ereignissen zeigt, wobei man hier auch sagen muss: Hier haben wir halt in den Studien ausreichend klinische Ereignisse, die zur Bewertung herangezogen werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld.– Frau Kunz, Frage beantwortet?

(Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank!)

– Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Dransfeld, dann dürfen Sie aus Ihrer Sicht noch mal die wesentlichen Punkte adressieren.

Frau Dransfeld (Gilead): Zunächst mal ganz herzlichen Dank für die sehr spannende Diskussion, die, glaube ich, noch mal deutlich zeigt, in welchem dynamischen Bereich wir uns hier bewegen. Kernthema waren auch hier wieder wie beim letzten Mal die Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Daten auf den heutigen Versorgungskontext.

Insofern würde ich mich tatsächlich gern noch mal kurz wiederholen vom Anfang her: Was wir ganz klar sehen, ist zum Ersten die deutlich geringere Hospitalisierungsrate mit einem hochsignifikanten Unterschied. Zum Zweiten sehen wir hier erkrankungsbezogene Ereignisse – das haben wir nicht weiter diskutiert –, natürlich mit aller Vorsicht, Post-hoc-Analyse. Dessen ungeachtet bestätigt sich auch hier bei den klinischen Ereignissen, den erkrankungsbezogenen Ereignissen die gute Wirksamkeit.

Dann sind in der Diskussion sicher noch einige sehr relevante Themen aufgekommen, nicht unbedingt klassisch nutzenbewertungsrelevant. Aber es gibt wenig Probleme mit Interaktionen, die Compliance ist quasi über die intravenöse Gabe in der Klinik gesichert, gerade auch bei den onkologischen Patienten. Insgesamt war die Rückmeldung: Remdesivir ist robuster. Zusammenfassend würde ich gern noch einmal betonen, dass der Zusatznutzen hier aus unserer Sicht absolut gerechtfertigt ist, und sage noch einmal herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dransfeld, herzlichen Dank an Frau von Lilienfeld und Herrn Wörmann, dass Sie uns als klinische Experten zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Tag. Danke schön und tschüss!

Schluss der Anhörung: 14:32 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2022-B-004-z Remdesivir

Stand: Januar 2022

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

Remdesivir Behandlung von Erwachsenen mit 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.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
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	- Remdesivir, Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16. September 2021.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Remdesivir J05AB16 Veklury®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei: <ul style="list-style-type: none"> • 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) • Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.
Dexamethason H02AB02 Dexa inject JENAPHARM®	Dexa 4/8/40/100 mg inject JENAPHARM 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), die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.
Casirivimab/ Imdevimab N/N Ronapreve®	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. - Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.
Regdanvimab N/N Regkirona®	Regdanvimab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit bestätigter Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19), die keine Sauerstoffsubstitution benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben.
Sotrovimab N/N Xevudy®	Xevudy ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) indiziert, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-004-z Remdesivir

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 05. November 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	9
3.3 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	73
Referenzen	76
Anhang	78

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
nCOV-2019	novel Coronavirus-2019
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
Ppla	Plateau pressures
RCT	Randomized Controlled Trial
ROB-2	Risk of bias tool 2
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

Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen

Hinweis zur Synopse:

- Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind primär über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

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. 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, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 09.02.2021 durchgeführt, die Folgerecherche am 12.08.2021. Die Folgerecherche nach aktuellen Versionen der Living Guidelines wurde am 03.11.2021 durchgeführt. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 3444 Referenzen. 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 20 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ansems K et al., 2021 [3].

Remdesivir for the treatment of COVID-19 (Review)

Fragestellung

To assess the effects of remdesivir compared to placebo or standard care alone on clinical outcomes in hospitalised patients with SARSCoV-2 infection, and to maintain the currency of the evidence using a living systematic review approach.

Methodik

Population:

- Hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 infection

Intervention:

- remdesivir

Komparator:

- placebo or standard care alone

Endpunkte:

- All-cause mortality at up to day 28, day 60, time-to-event, and at hospital discharge.
- Clinical status, assessed by need for respiratory support with standardised scales (e.g. WHO Clinical Progression Scale (WHO 2020d), WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement (WHO 2020d) at up to day 28, day 60, and up to longest followup), including:
 - improvement of clinical status: liberation from invasive mechanical ventilation in surviving participants; ventilator-free days; duration to liberation from invasive mechanical ventilation; liberation from supplemental oxygen in surviving participants; duration to liberation from supplemental oxygen.
 - worsening of clinical status: new need for mechanical ventilation (defined as high-flow oxygen, non-invasive, or invasive mechanical ventilation); new need for invasive mechanical ventilation; new need for non-invasive mechanical ventilation or highflow oxygen; new need for oxygen by mask or nasal prongs.
- Need for dialysis at up to day 28.
- Quality of life, including fatigue and neurological status, assessed with standardised scales (e.g. WHOQOL-100) at up to seven days, up to 30 days, and longest follow-up available.
- Need for admission to ICU
- Duration of ICU length of stay, or time to discharge from ICU.
- Duration of hospitalisation, or time to discharge from hospital.
- Viral clearance, assessed with reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2 at baseline, up to 3, 7, and 15 days.
- Serious adverse events and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane COVID-19 Study Register (which comprises the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, and medRxiv) as well as Web of Science (Science Citation Index Expanded and Emerging Sources Citation Index) and WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease to identify completed and ongoing studies without language restrictions. We conducted the searches on 16 April 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias (RoB 2) tool, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs with 7452 participants diagnosed with SARS-CoV-2 infection in the review (Beigel 2020; Spinner 2020; Wang 2020; Mahajan 2021; WHO Solidarity Trial Consortium 2021).

Charakteristika der Population:

Table 3. Overview of included studies

	Beigel 2020 ^a	Spinner 2020	Wang 2020	WHO Solidarity Trial Consortium 2021	Mahajan 2021
(By date of publication)					
Setting	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • Multinational 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • Multinational 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • China 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • Multinational 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • India
Design	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Double-blind • Placebo-controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Open-label • Controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Double-blind • Placebo-controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Open-label • Controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Open-label • Controlled
Study protocol	Reported	Reported	Reported	Reported	Not reported
Statistical analysis plan	Reported	Reported	Reported	Reported	Not reported
Intervention (remdesivir)	10	5 or 10	10	10	5
(duration of application (days))					
Control	SoC	Placebo + SoC	Placebo + SoC	SoC	SoC
Allocated participants (n)	1062	596	236	5475	82
Number of participants per trial arm (allocated/evaluated)	Intervention: 541/541 Placebo + SoC: 521/521	5-day intervention: 199/191 10-day intervention: 197/193 SoC: 200/200	Intervention: 158/158 Placebo + SoC: 78/78	Intervention: 2750/2743 SoC: 2725/2708	Intervention: 41/34 SoC: 41/36

Qualität der Studien:

- risk of bias siehe Anhang Abbildung 2



Studienergebnisse:

Remdesivir compared to placebo or standard care alone for hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 Infection

Patient or population: hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 Infection

Settings: in-hospital

Intervention: remdesivir (10 days)

Comparator: placebo or standard care alone

Outcomes	Anticipated absolute effects		Relative effect 95% CI	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk					
	Placebo or standard care alone	Risk difference with remdesivir				
All-cause mortality at up to day 28	108 per 1000 ^l	8 fewer per 1000 (21 fewer to 7 more)	RR 0.93 (0.81 to 1.06)	7142 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Due to serious imprecision ¹	Remdesivir probably makes little or no difference to all-cause mortality.
Improvement of clinical status: duration to liberation from invasive mechanical ventilation at up to day 28	2 studies reported this outcome as median, which could not be included in meta-analysis. 1 study reported a median of 17 days (IQR 9 to 28) in the remdesivir group and 20 days (IQR 8 to 28) in the control group (rate difference -3.0, 95% CI -9.3 to 3.3). The other study reported a median of 7 days (IQR 4 to 16) in the remdesivir group and 15.5 days (IQR 6 to 21) in the control group (rate difference -4.0, 95% CI -14 to 2).			1298 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW Due to serious risk of bias and serious imprecision ^{2,3}	Remdesivir may have little or no effect on improvement of clinical status: duration to liberation from invasive mechanical ventilation.
Improvement of clinical status: duration to liberation from supplemental oxygen at up to day 28	3 studies reported this outcome as median, which could not be included in meta-analysis. 1 study reported a median of 13 days (IQR 5 to 28) in the remdesivir group and 21.0 days (IQR 8 to 28) in the control group (rate difference -8.0, 95% CI -11.8 to -4.2). 1 study reported a median of 19 days (IQR 11 to 30) in the remdesivir and 21 days (IQR 14 to 30.5) in the control group (rate difference -2, 95% CI -6 to 1). The third study reported time to room air regardless of the initial respiratory support: 4 days (IQR 2 to 6) in the remdesivir group and 6 days (IQR 4 to 14) in the control group (HR 1.93, 95% CI 1.11 to 3.36).			1691 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Due to serious risk of bias, serious imprecision, and other considerations ^{2,4,5}	We are uncertain as to whether remdesivir increases or decreases the chance of clinical improvement: duration to liberation from supplemental oxygen.



Clinical worsening: new need for mechanical ventilation at day 28 (defined as high-flow oxygen, non-invasive, or invasive mechanical ventilation)	131 per 1000	29 fewer per 1000 (68 fewer to 32 more)	RR 0.78 (0.48 to 1.24)	6696 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for mechanical ventilation. Due to serious risk of bias, serious imprecision, and serious inconsistency ^{1,4,6}
Clinical worsening: new need for invasive mechanical ventilation at up to day 28	152 per 1000	67 fewer per 1000 (90 fewer to 35 fewer)	RR 0.56 (0.41 to 0.77)	1159 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW	Remdesivir may decrease the risk of clinical worsening: new need for invasive mechanical ventilation. Due to serious risk of bias and other considerations ^{4,5}
Clinical worsening: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen at up to day 28	241 per 1000	72 fewer per 1000 (118 fewer to 5 fewer)	RR 0.70 (0.51 to 0.98)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen. Due to serious risk of bias and very serious imprecision ^{3,7}
Clinical worsening: new need for oxygen by mask or nasal prongs at up to day 28	444 per 1000	84 fewer per 1000 (204 fewer to 98 more)	RR 0.81 (0.54 to 1.22)	138 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for oxygen by mask or nasal prongs. Due to serious risk of bias and very serious imprecision ^{3,8}
Quality of life	NA	NA	NA	NA	NA	None of the included studies reported quality of life, therefore we do not know whether remdesivir has any impact on this outcome.
Serious adverse events at up to day 28	253 per 1000	63 fewer per 1000 (94 fewer to 25 fewer)	RR 0.75 (0.63 to 0.90)	1674 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	Remdesivir probably decreases the risk of serious adverse events. Due to serious risk of bias ³
Adverse events (any grade) at up to day 28	587 per 1000	29 more per 1000 (82 fewer to 158 more)	RR 1.05 (0.86 to 1.27)	1674 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir increases or decreases adverse events (any grade). Due to serious risk of bias, serious inconsistency, and serious imprecision ^{1,3,9}

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; IQR: interquartile range; NA: not applicable; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect.

Moderate certainty: 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 certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

i. All-cause mortality at hospital discharge: RR 0.98, 95% CI 0.84 to 1.14; 1 study, 5451 participants; I² not applicable. All-cause mortality (time-to-event): HR 0.93, 95% CI 0.80 to 1.07; 2 studies, 6513 participants; I² = 57%.

¹Downgraded one level due to serious imprecision because of wide confidence intervals in the studies and the 95% confidence interval includes both benefits and harms.

²Downgraded one level due to serious imprecision because the 95% confidence interval includes both benefits and harms.

³Downgraded one level due to serious risk of bias because of competing risk of death.

⁴Downgraded one level due to serious risk of bias because of inadequate blinding of participants, personnel, and outcome assessors and possible deviation in time point of measuring in one study, and competing risk of death.

⁵Downgraded one level due to other considerations, as studies reported outcomes differently because of missing standards.

⁶Downgraded one level due to serious inconsistency because of statistical heterogeneity (I² = 85%).

⁷Downgraded two levels due to serious imprecision because of few participants and data from only one study.

⁸Downgraded two levels due to very serious imprecision because of wide confidence intervals and data from only one study.

⁹Downgraded one level due to serious inconsistency because of statistical heterogeneity (I² = 77%).

- There was limited evidence for a beneficial effect of remdesivir on mortality in a subset of 435 participants who received low flow oxygen at baseline in one study (RR 0.32, 95% CI 0.15 to 0.66). We could not confirm this finding due to restricted availability of relevant subgroup data from other studies.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found moderate-certainty evidence that remdesivir probably has little or no effect on all-cause mortality at up to 28 days in hospitalised individuals with moderate and severe COVID-19. We were unable to perform meta-analysis of clinical improvement parameters, but

considering the data provided, remdesivir may have little or no effect on the duration to liberation from invasive mechanical ventilation. We are uncertain whether remdesivir increases or decreases the chance of clinical improvement in terms of duration to liberation from supplemental oxygen at up to day 28 given the very low certainty of the evidence. We found low-certainty evidence that remdesivir may decrease the risk of new need for invasive mechanical ventilation. However, we are very uncertain whether remdesivir affects the overall risk for clinical worsening. There were insufficient data available to examine the effect of remdesivir on mortality across subgroups defined by respiratory support at baseline. Remdesivir probably decreases the rate of serious adverse events; however, due to inconsistent reporting of safety data, the evidence regarding the effect of remdesivir is very uncertain when pooling any grade of adverse events. Due to incompleteness of subgroup data, we are uncertain whether there is a possible benefit of remdesivir for the treatment of COVID-19 patients receiving lowflow oxygen therapy only.

3.2 Systematische Reviews

Singh S et al., 2021 [12].

Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Evaluation of remdesivir, an RNA polymerase inhibitor, for effectiveness in adults with COVID-19.

Methodik

Population:

- adults with COVID-19

Intervention vs. Komparator:

- Remdesivir vs. standard of care

Endpunkte:

- Primary objective: assessment of mortality (defined as deaths in each group).
- Secondary outcomes: clinical improvement and virological cure, serious adverse events (AEs) and other safety parameters.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic literature search was performed in PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, in addition to clinicaltrials.gov on 20 September 2020, to identify the relevant published articles. Additional search was done in November 2020 for results of completed trials.

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROB-2, GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (n=7324 patients)

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of clinical studies evaluating remdesivir for treatment of COVID-19					
Author, year (study design)	Institution/country of study conduct	Study interventions (N)/regimen	Study control (N)/regimen	Study population characteristics	Study outcomes
Beigel et al 2020 (randomised controlled trial)	Multicentre trial	Remdesivir (538); 200mg on day 1 followed by 100mg on days 2-10 in single daily infusions	Placebo (521)	Hospitalised adults patients with COVID-19 with evidence of lower respiratory tract involvement.	Time to recovery: Patients in the remdesivir group had a shorter time to recovery than patients in the placebo group (median, 11 days, as compared with 15 days; rate ratio for recovery, 1.32; 95% CI (CI), 1.12 to 1.55; p<0.001 Mortality: Kaplan-Meier estimates of mortality by 14 days were 7.1% with remdesivir and 11.9% with placebo (HR for death, 0.70; 95% CI, 0.47 to 1.04)
Spinner et al (randomised controlled trial)	Multicentre trial	Remdesivir - 10 days (n=197), Remdesivir - 5 days (n=199)	Standard care (n=200)	Confirmed SARS-CoV-2 infection and moderate COVID-19 pneumonia (pulmonary infiltrates and room-air oxygen saturation >94%)	Day 28 Mortality rate n(%) – remdesivir 10 day=3 (2); remdesivir 5 days=2 (1), standard=4 (2) Clinical Improvement n(%) - remdesivir 10 day=174(90), remdesivir 5 day=171(90), Standard=166(83)
Wang et al 2020 (randomised controlled trial)	Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China	Remdesivir (158); at least 1 dose after entering ICU; 200mg on day 1 followed by 100mg on days 2-10 in single daily infusions	Placebo (79)	Hospitalised adults patients with COVID-19 symptom onset to enrolment interval of ≤12 days, oxygen saturation ≤94% on room air or a ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen of 300mm Hg or less, and radiologically confirmed pneumonia	Time to clinical improvement within 28 days after randomisation: Remdesivir use was not associated with a difference in time to clinical improvement (HR 1.23 (95% CI 0.87 to 1.75)). Although not statistically significant, patients receiving remdesivir had a numerically faster time to clinical improvement than those receiving placebo among patients with symptom duration of 10 days or less (HR 1.52 (0.95 to 2.43) 28-day mortality: similar between the two groups (22(14%) died in the remdesivir group vs 10 (13%) in the placebo group; difference 1.1% (95% CI -8.1 to 10.3)).
WHO Solidarity Trial 2020 (randomised controlled trial)	WHO, Multicentric trial (405 hospitals in 30 countries)	Remdesivir (2743); day 0, 200mg; days 1-9, 100 mg	Placebo (2708)	Hospitalised with a diagnosis of COVID-19, age ≥18 years, not known to have received any study drug, without anticipated transfer elsewhere within 72 hours	Mortality rate: Remdesivir RR=0.95 (0.81 to 1.11, p=0.50; 301/2743 active vs 303/2708 control). Hydroxychloroquine RR=1.19 (0.89 to 1.59, p=0.23; 104/947 vs 84/906), Lopinavir RR=1.00 (0.79 to 1.25, p=0.97; 148/1399 vs 146/1372) Interferon RR=1.16 (0.96 to 1.39, p=0.11; 243/2050 vs 216/2050)

Qualität der Studien:

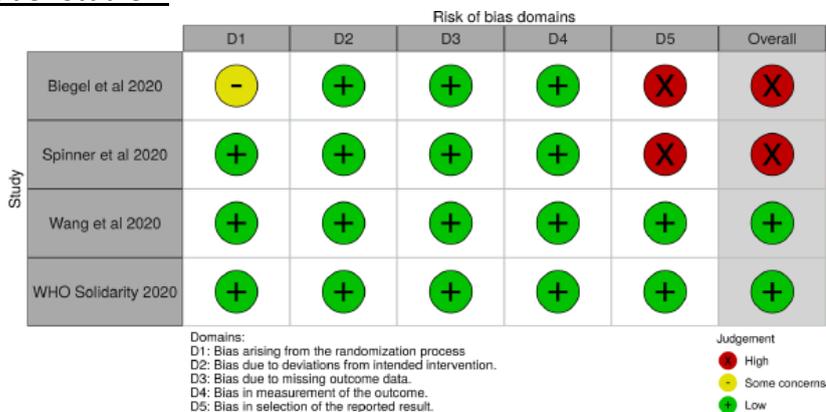


Figure 2 ROB-2: risk of bias in RCT evaluating remdesivir for treatment of COVID-19.

Studienergebnisse:

Table 2 GRADE recommendation for primary and secondary outcomes of use of remdesivir in COVID-19										
Certainty assessment						No of patients		Effect		Certainty Importance
No of studies	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Efficacy and safety of remdesivir	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Mortality at day 28										
4	Not serious*	Not serious	Not serious	Serious†	None	387/3818 (10.1%)	394/3506 (11.2%)	OR 0.92 (0.79 to 1.07)	8 fewer per 1000 (from 21 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ moderate critical
Clinical improvement										
3	Serious‡	Not serious	Not serious	Serious§	None	782/1080 (72.4%)	484/799 (60.6%)	OR 1.52 (1.24 to 1.87)	94 more per 1000 (from 50 more to 138 more)	⊕⊕○○ low important
Time to clinical improvement										
2	Serious¶	Not serious	Serious**	Serious§	None	-/0	-/0	HR 1.28 (1.12 to 1.46)	1 fewer per 1000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ very low important
Serious adverse events										
3	Serious‡	Not serious	Not serious	Serious§	None	161/1075 (15.0%)	179/800 (22.4%)	RR 0.75 (0.62 to 0.90)	56 fewer per 1000 (from 85 fewer to 22 fewer)	⊕⊕○○ low important
Respiratory failure										
2	Serious¶	Serious††	Not serious	Serious‡‡	None	44/691 (6.4%)	48/600 (8.0%)	RR 0.85 (0.41 to 1.77)	12 fewer per 1000 (from 47 fewer to 62 more)	⊕○○○ very low critical

*All studies have low ROB except Biegel and Spinner et al. WHO solidarity trial contributing 77.9% wt to overall effect has low ROB. Hence overall low ROB.

†Overall information size of 1213 was achieved in either group. However, the overall effect estimate included one, hence downgraded for imprecision.

‡Biegel et al and Spinner et al have a high risk of bias (ROB) due to selective reporting of results. Hence, downgraded for ROB.

§Overall information size of 1213 was not achieved in either groups. Hence, downgraded for imprecision.

¶Biegel et al has a high risk of bias (ROB) due to selective reporting of results. Hence, downgraded for ROB.

**Time to clinical improvement is not a direct estimate of the patient's oriented outcomes. Hence, downgraded for evidence.

††As I² >50%, heterogeneity is significantly high. Hence, downgraded for inconsistency.

‡‡Overall information size of 1213 was not achieved in either group and the overall effect estimate included one, hence downgraded for imprecision.

RCT, randomised controlled trials; RR, risk ratio.

- Subgroup analysis revealed no mortality benefit in low-risk (no O2)(OR: 0,84, 95%CI: 0,41-1,75) and high-risk groups (O2 or assisted ventilation)(OR: 0,91, 95%CI: 0,73-1,13).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Evidence of our systematic review indicates no benefit in mortality rate with remdesivir, with moderate quality of evidence. Benefit does exist in terms of rates of clinical improvement and faster time to clinical improvement in favour of remdesivir, but the evidence is of low and very low quality, respectively. Significant decrease in serious AEs as compared with placebo strengthens the evidence of more serious patients in placebo arm. No difference was shown in respiratory failure in the two groups (very low quality evidence). All outcomes except mortality in our meta-analysis were influenced by Beigel et al and Spinner et al, which has high ROB. WHO solidarity trial and Wang et al showed no mortality benefit, both having overall low ROB.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Al-Abdouh A et al., 2021 [2], De Crescenzo et al., 2021 [6], Okoli et al., 2021 [15], Juul et al., 2021 [10] und Kaka et al., 2021 [11].

Ma S et al., 2021 [18].

Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

to identify randomized controlled trials (RCTs) that evaluated corticosteroids in severe COVID-19 patients.

Methodik

Population:

- only severe COVID-19 patients (adults)

Intervention vs. Komparator:

- corticosteroids in combination with standard, usual care, compared with standard, usual care, or placebo alone, without corticosteroids

Endpunkte:

- The primary outcome was all-cause mortality at the longest follow-up, defined by the individual trial. The secondary outcomes included a composite disease progression and the incidence of serious adverse events during treatment.

Recherche/Suchzeitraum:

- Eligible RCTs were identified with a comprehensive systematic search of databases including PubMed, Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials, from December 31, 2019 to October 1, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool, GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs (n = 6250 patients)

Charakteristika der Population:

Trial	Region of trial	Trial type	Inclusion criteria	Timing of corticosteroids	Dosage and duration of corticosteroids (n)	Control intervention (n)	Primary outcome in each trial	Longest follow-up
Angus et al. ³ REMAP-CAP	Australia, Canada, France, Ireland, the Netherlands, New Zealand, the UK, the USA	Multicenter, open-label, RCT	Aged at least 18 years Confirmed or suspected COVID-19 Admitted to ICU receiving respiratory or cardiovascular support	Given at study day 1 [1–4]	A fixed 7-day course of intravenous hydrocortisone (50 or 100 mg every 6 h) (n = 137) ^a OR A shock-dependent course (50 mg every 6 h up to 28 d for shock patients) (n = 141)	Usual care, no hydrocortisone (n = 101)	Respiratory and cardiovascular organ support-free days to 21 d	21 d
Corral et al. ¹⁵ GLUCOCOVID	Spain	Multicenter, partial randomized, preference, open-label controlled trial	Aged at least 18 years Confirmed COVID-19 Severe pneumonia, not intubated or	Not specified	Methylprednisolone 80 mg/d for 3 d, then 40 mg/d for 3 d (n = 49) ^b	Standard of care, no corticosteroids (n = 29)	A composite of death, ICU admission, or requirement of noninvasive ventilation	Until composite endpoint happened

Table 1. continued

Trial	Region of trial	Trial type	Inclusion criteria	Timing of corticosteroids	Dosage and duration of corticosteroids (n)	Control intervention (n)	Primary outcome in each trial	Longest follow-up
Dequin et al. ⁴ CAPE COVID	France	Multicenter, RCT	Aged at least 18 years Confirmed or suspected COVID-19 Admitted to ICU with acute respiratory failure	Within 24 h of the onset of the first severity criterion or within 48 h for patients referred from another hospital	Hydrocortisone 200 mg/d for 7 d, then 100 mg/d for 4 d and 50 mg/d for 3 d; if symptoms improved by day 4, then followed with hydrocortisone 100 mg/d for 2 d and 50 mg/d for 2 d (n = 76)	Standard care (n = 73)	Death or persistent respiratory support on 21 d	21 d
Edalatfard et al. ¹⁶	Iran	Multicenter, single-blind, RCT	Aged at least 18 years Confirmed COVID-19 Receiving oxygen therapy but not intubation or ventilation	Not specified	Methylprednisolone 250 mg/d for 3 d (n = 34)	Standard care (n = 28) ^b	Time to clinical improvement and hospital discharge or death	Until clinical improvement and hospital discharge or death
Horby et al. ² RECOVERY	UK	Multicenter, open-label, RCT	Confirmed or suspected COVID-19 Received respiratory support ^c	Not specified	Oral or intravenous dexamethasone 6 mg/d for up to 10 d (or until hospital discharge if sooner) (n = 1603)	Usual care (n = 3287)	All-cause mortality within 28 d after randomization	28 d
Jeronimo et al. ¹⁷ Metcovid	Brazil	Single center, RCT	Aged at least 18 years Confirmed or suspected COVID-19 In use of oxygen therapy or under invasive mechanical ventilation	Not specified	Methylprednisolone 1 mg/kg/d for 5 d (n = 194)	Placebo (n = 199)	Mortality at 28 d	28 d
Tomazini et al. ⁵ CoDEX trial	Brazil	Multicenter, open-label, RCT	Aged at least 18 years Confirmed or suspected COVID-19 Receiving mechanical ventilation for ARDS	Not specified	Dexamethasone 20 mg/d for 5 d, then 10 mg/d for 5 d or until ICU discharge (n = 151)	Standard care (n = 148)	Ventilator-free days at 28 d	28 d

^aOnly two subjects were assigned 100 mg every 6 h for 7 days

^bBased on per-protocol analysis

^cThis trial also included patients not requiring oxygen therapy

Qualität der Studien:

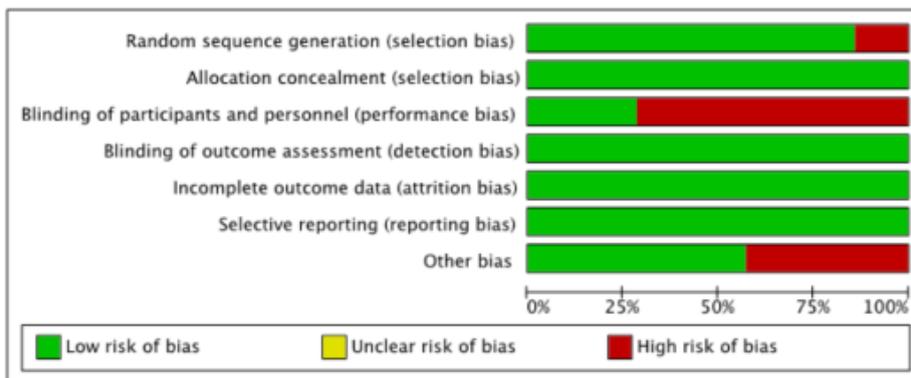


Abbildung 1: Risk of bias graph: review authors' judgement about each risk of bias item presented as percentages across all included trials

Studienergebnisse:

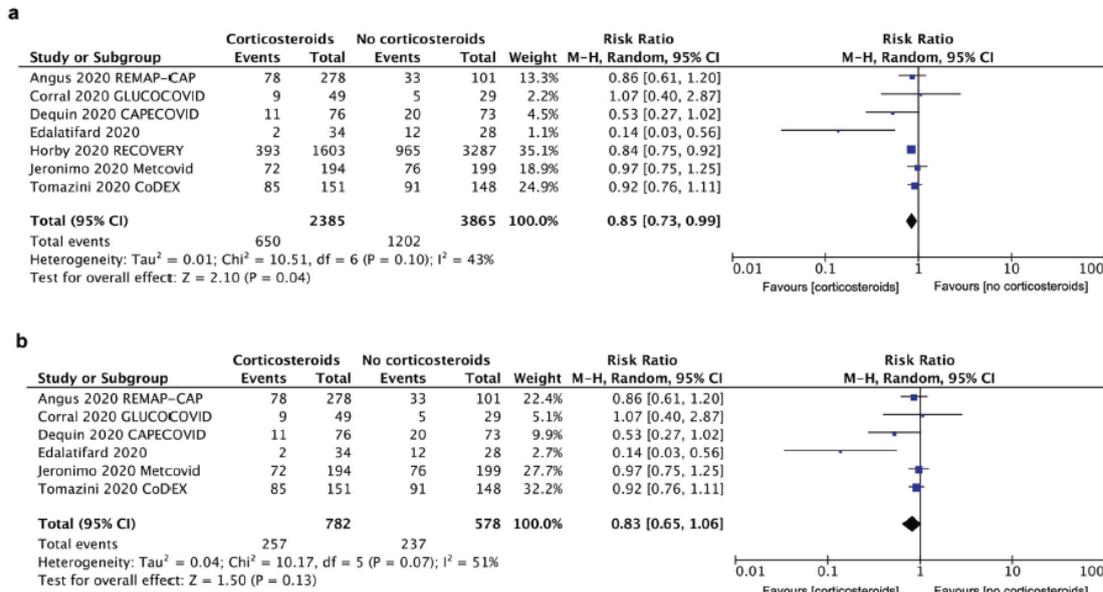


Fig. 2 Forest plot comparing corticosteroids treatment vs. no corticosteroids on all-cause mortality in severe COVID-19 patients. **a** Forest plot of all-cause mortality including all the seven trials. **b** Forest plot of all-cause mortality without RECOVERY trial. M-H Mantel-Haenszel, CI confidence interval, df degrees of freedom

No. of studies	Quality assessment					Relative effect (95% CI)	Absolute effect	Quality
	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias			
All-cause mortality								⊕⊕⊕⊕
7	Serious ^a	None	None	None	Suspected ^b	RR 0.85 (0.73–0.99)	47 fewer per 1000 (from 3 fewer to 84 fewer)	LOW
A composite disease progression								⊕⊕⊕⊕
4	Serious ^a	None	None	None	Suspected ^b	RR 0.85 (0.77–0.93)	50 fewer per 1000 (from 23 fewer to 77 fewer)	LOW
Serious adverse events								⊕⊕⊕⊕
4	Serious ^a	None	None	None	Suspected ^b	RR 1.13 (0.54–2.38)	4 more per 1000 (from 16 fewer to 47 more)	LOW

^aSome included studies have high risk of bias according to risk of bias results
^bDue to small number of included trials, publication bias cannot be excluded

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this meta-analysis of 7 RCTs and 6250 severe COVID-19 patients, pooled results suggested that corticosteroids treatment was associated with a reduction in all-cause mortality and disease progression, but not an increase in serious adverse events comparing to no corticosteroids. However, the resulted survival benefit depended on the RECOVERY trial. And suggested by TSA, additional RCTs were required to confirm the efficacy of corticosteroids to reduce all-cause mortality. Together with great heterogeneity among trials and low evidence certainty, it remains prudent to draw a definite conclusion with regard to efficacy of corticosteroids among severe COVID-19 patients.

Kommentare zum Review

- Siehe auch Pulakurthi YS et al., 2021 [17], Abeldaño Zuñiga RA et al., 2021 [1], Welte T. et al., 2021 [19], Pasin et al., 2021 [16].

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2021 [8].

S3-Leitlinie: Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19.

Zielsetzung/Fragestellung

Management stationäre Therapie von Patienten mit COVID-19.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- 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: Gültig bis Dezember 2021;

LoE/GoR

- GRADE Methodik

Sonstige methodische Hinweise

Für diese Version der Leitlinie (**Oktober 2021**) wurden zu den Themen Beatmung, Bauchlagerung, Antikoagulation, medikamentöse Therapie (monoklonale Antikörper, Kortikosteroide, Tocilizumab, Remdesivir, Rekonvaleszentplasma, Ivermectin, Azithromycin, Vitamin D, Anakinra, Januskinase (JAK)-Inhibitoren, Colchicin) und zur palliativen Behandlung systematische Recherchen durchgeführt. Empfehlungen/Statements dazu wurden abgestimmt.

Die aktuelle Version entstand im September 2021. Für folgende relevante Fragestellungen erfolgte eine Aktualisierungsrecherche: 1) Beatmung, 2) Antikoagulation, 3) Medikamentöse Therapie: Kortikosteroide, Remdesivir, Rekonvaleszentplasma, Ivermectin, SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper, Tocilizumab, Vitamin D, Azithromycin, 4) palliative medikamentöse Therapie. Neu erstellt wurden Evidenzsynthesen zur Bauchlage (Prone position), SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper Casirivimab und Imdevimab, Anakinra, Januskinase (JAK)-Inhibitoren und Colchicin. Zu allen diesen Themen wurden Empfehlungen bestätigt, modifiziert oder neu abgestimmt. Die restlichen Empfehlungen wurden ebenfalls bestätigt.

Diese vorliegende Leitlinie bezieht sich dementsprechend auf den gesamten stationären Versorgungsbereich. Für den ambulanten Bereich verweisen wir auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin [7]. Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige jeglichen Geschlechts.

Empfehlungen

Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz

Sauerstoffgabe, High-Flow-Sauerstofftherapie, nichtinvasive Beatmung, Bauchlagerung

EMPFEHLUNG 12 (EK, bestätigt und ergänzt 09/2021):

Ziel bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19 ist eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen. Es sollte eine SpO₂ ≥ 92 % (bei COPD-Patienten > 88 %) erreicht werden. ↑

EMPFEHLUNG 13 (EK, bestätigt 09/2021):

Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (PaO₂/FiO₂ = 100-300 mmHg) unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft einen Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) oder CPAP/nichtinvasiver Beatmung durchzuführen. ↑

Empfehlung 14	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021	
Empfehlungsgrad: B ↑	Bei Patienten unter High-Flow-Sauerstofftherapie und CPAP/NIV sollte zusätzlich eine Bauchlagerung durchgeführt werden.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Mortalität: niedrig ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung (kombiniert: Progress zu Intubation oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Ehmann S et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. The Lancet. Respiratory medicine. 2021. doi:10.1016/s2213-2600 Rosén J et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. Critical care (London, England). 2021;25(1):209. doi:10.1186/s13054-021-03602-9	
	Starker Konsens	

Empfehlung 15	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021	
Empfehlungsgrad: B ↑	Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie (PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg) und Atemfrequenzen > 30/min die Intubation und invasive Beatmung zu erwägen, bei einem PaO₂/FiO₂ von < 100 mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen.	

<p><u>Qualität der Evidenz:</u></p> <p>Mortalität: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>	<p><u>Literatur:</u></p> <p>DGAI. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. 2017. Empfehlung 1</p> <p>DGP. S3-Leitlinie Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. 2015. Empfehlung 14 und 16</p> <p><u>COVID-19 spezifische Evidenz aus systematischer Recherche:</u> Schünemann HJ et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. Ann Intern Med. 2020;173(3):204-216. Thomas R et al. Update Alert 2: Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19. Ann Intern Med. 2020 Dec 1;173(11):W152-W153 Grieco DL et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;325(17):1731-43. doi:10.1001/jama.2021.4682 Ehmman S et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. The Lancet. Respiratory medicine. 2021. doi:10.1016/s2213-2600</p> <p>weitere berücksichtigte Evidenz: siehe Hintergrundtext:</p>
	Starker Konsens

Intubation

EMPFEHLUNG 16 (EK, bestätigt 09/2021):

Eine Instrumentierung der Atemwege bei COVID-19 soll ausschließlich mit vollständig angelegter persönlicher Schutzausrüstung erfolgen. ↑↑

STATEMENT (EK, bestätigt 09/2021):

Für den in der indirekten Laryngoskopie Erfahrenen ist der Einsatz der Videolaryngoskopie bei COVID-19 eine Möglichkeit, mit einer größeren Distanz zu den Atemwegen der Patienten arbeiten zu können.

Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen

EMPFEHLUNG 17 (EK, bestätigt 09/2021):

**Bei beatmeten Patienten mit COVID-19 und ARDS sollte das Tidalvolumen ≤ 6 ml/kg Standardkörpergewicht betragen, der endinspiratorische Atemwegsdruck ≤ 30 cm H₂O.
↑**

EMPFEHLUNG 18 (EK, bestätigt 09/2021):

Für die orientierende Einstellung des PEEP bei COVID-19 sollte die FiO₂/PEEP-Tabelle des ARDS-Networks berücksichtigt werden. Durch ein engmaschiges Monitoring kann der PEEP der individuellen Situation des Patienten angepasst werden. ↑

Thromboembolieprophylaxe /Antikoagulation

Thromboembolieprophylaxe

EMPFEHLUNG 19A (EK, bestätigt 09/2021):

Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 sollen in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten. Alternativ kann Fondaparinux zur Anwendung kommen. ↑↑

Empfehlung 19B	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021	
Empfehlungsgrad: B↓	Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 sollte keine halbtherapeutische Antikoagulation erfolgen.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Jegliches thrombotisches Ereignis oder Tod innerhalb von 30 Tagen: niedrig ⊕⊖ ⊖⊖ Erhöhtes Risiko für schwere Blutung: niedrig ⊕⊖ ⊖⊖	<u>Literatur:</u> Sadeghipour et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. Thromb Haemost. 2021 Apr 17. doi: 10.1055/a-1485-2372. Perepu et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. J Thromb Haemost. 2021 Sep;19(9):2225-2234. doi: 10.1111/jth.15450.	
	Starker Konsens	

Nichtintensivpflichtige Patienten

EMPFEHLUNG 19C (EK, geändert 09/2021):

Bei hospitalisierten, nichtintensivpflichtigen Patienten mit COVID-19 und erhöhtem Risiko (z.B. D-Dimere ≥ 2 mg/l) kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine therapeutische Antikoagulation, präferenziell mit NMH oder UFH, erwogen werden. ↔

Intensivpflichtige Patienten

Empfehlung 20	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021
Empfehlungsgrad: B ↓	Bei Intensivpatienten ohne spezifische Indikation (z.B. Lungenembolien) sollte eine therapeutische Antikoagulation nicht erfolgen.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Thrombot. Ereignisse oder Blutung: niedrig ⊕⊖⊖⊖ Schwere Blutung: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Goligher EC et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). Thrombosis research. 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026 Lopes RD, et al.; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet. 2021 Jun 12;397(10291):2253-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4.
	Starker Konsens

Medikamentöse Therapie

Spezifische medikamentöse Therapie

Hospitalisiert ohne Sauerstoffbedarf WHO Skala 4	Low-Flow O2 WHO Skala 5	High-Flow O2 oder NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7-9	Krankheitsschwere (WHO Skala)* Mortalitätsreduktion absolut und relatives Risiko mit [95% KI]
JAK-Inhibitoren „sollte“ (schwach)		Unklare / nicht ausreichende Datenlage		10,2% -> 6,2% [4,9% - 8,1%] RR 0,61 [0,48 - 0,79]
SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper bei IgG-Seronegativen* (Casirivimab+Imdevimab) „sollte“ (schwach)				29,6% -> 23,7% [20,7% - 26,9%] RR 0,80 [0,70 - 0,91]
		Dexamethason „soll“ (stark)		27,5% -> 24,5% [22% - 27,5%] RR 0,89 [0,80 - 1,00]
		Tocilizumab Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit JAK-I „sollte“ (schwach)		30,2% -> 26,6% [24,5 - 29,0%] RR 0,88 [0,81 - 0,96]
Remdesivir „soll nicht“ (stark)	Unklare / nicht ausreichende Datenlage		Remdesivir „soll nicht“ (stark)	10,8% -> 10,0% [8,7% - 11,4%] RR 0,93 [0,81 - 1,06]

* Sofern keine tagesaktuelle Bestimmung des Serostatus möglich ist, kann bei Patienten mit unvollständiger Immunisierung (eine Impfung, keine Impfung oder schwere Immunsuppression) innerhalb von 72 Stunden, maximal bis 7 Tage nach Symptombeginn, eine Therapie mit zugelassenen oder durch die EMA genehmigten Antikörperpräparaten erfolgen. (Expertenkonsens)
* WHO clinical progression scale [Lancet Infect Dis 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30483-7]

Abbildung 2: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere.

Hinweis: Es wird darauf verwiesen, dass die Mehrheit der Arzneimittel (derzeit nur Remdesivir) trotz Empfehlung in der Leitlinie nicht zur Anwendung der Covid-19 Therapie zugelassen ist.

MEDIKAMENTÖSE INTERVENTION	Empfehlung bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19	Mortalitätsreduktion absolut und relatives Risiko (CI 95%)	Quality of evidence (bzgl. Mortalität)
Rekonvaleszentenplasma	Soll nicht	23,7% → 23,3% (21,8% - 24,9%) RR 0,98 (0,92 – 1,05)	High
Ivermectin	Soll nicht	9,6% → 5,8% (1,3% - 24,1%) RR 0,6 (0,14 – 2,51)	Very low
Vitamin D	Soll nicht	Not pooled (heterogeneity)	Very low
Azithromycin	Soll nicht	22,3% → 21,9% (20,1% - 23,6%) RR 0,98 (0,9 – 1,06)	High
Bamlanivimab Monotherapie	Soll nicht	2,7% → 3,8% (1,1% - 13,0%) RR 1,39 (0,4 – 4,83)	Low
Anakinra	Soll nicht	23,6% → 21,9% (11,1% - 43,2%) RR 0,93 (0,47 – 1,83)	Moderate
Colchicin	Soll nicht	20,7% → 20,7% (19,3% - 22,4%) RR 1 (0,93 – 1,08)	Moderate

Tabelle 1: Evidenzbasierte Negativempfehlungen zur medikamentösen Therapie bei COVID-19.

Antivirale Therapieansätze

Monoklonale Antikörper: Casirivimab/Imdevimab

Empfehlung 21	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021
Empfehlungsgrad: B↑	Bei hospitalisierten IgG-seronegativen Patienten mit Covid-19-Erkrankung und fehlendem Sauerstoffbedarf oder maximal Low-Flow-Sauerstoff sollte eine Therapie mit der Kombination aus den SARS-CoV-2 spezifischen monoklonalen Antikörpern Casirivimab und Imdevimab erfolgen.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖ Progression (Beatmung oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Kreuzberger et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Sep 2;9(9):CD013825. doi: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.
	Starker Konsens

Sondervotum der DGKJ:

Zu dieser Empfehlung legte die DGKJ folgendes Sondervotum ein: Die DGKJ spricht sich gegen diese Empfehlung aus.

Monoklonale Antikörper bei unbekanntem IgG-Serostatus

EMPFEHLUNG 22 (EK, neu 09/2021):

Sofern keine tagesaktuelle Bestimmung des Serostatus möglich ist, kann bei hospitalisierten Patienten mit unvollständiger Immunisierung* und früher SARS-CoV-2 Infektion, innerhalb von 72 Stunden, maximal jedoch bis 7 Tage nach Symptombeginn, eine Therapie mit SARS-CoV-2 spezifischen monoklonalen Antikörpern erfolgen. ⇔

* Keine oder unvollständige aktive Immunisierung mit einem zugelassenen SARS-CoV-2 Vakzin oder Vorliegen einer schweren Immunsuppression.

Sondervotum der DGKJ:

Zu dieser Empfehlung legte die DGKJ folgendes Sondervotum ein: Die DGKJ spricht sich gegen diese Empfehlung aus.

Monoklonale Antikörper: Bamlanivimab-Monotherapie

Empfehlung 23	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 09/2021	
Empfehlungsgrad: B ↓	Der SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper Bamlanivimab soll nicht bei erwachsenen Patienten mit einer in der PCR nachgewiesenen moderaten bis schweren SARS-CoV-2-Infektion zur Monotherapie im stationären Bereich eingesetzt werden.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Letalität: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Lundgren JD et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2033130	
	Starker Konsens	

Remdesivir

Empfehlung 24	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 09/2021	
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Remdesivir soll bei Patienten mit COVID-19 ohne Sauerstoffbedarf und bei invasiv beatmeten Patienten nicht eingesetzt werden.	

<u>Ergänzendes Statement</u> bestätigt 09/2021 Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und erforderlicher Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nichtinvasiver Beatmung, kann weder eine Empfehlung dafür noch gegen eine Therapie mit Remdesivir abgegeben werden.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28d Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ SAE – Rate: moderat ⊕⊕⊕⊖ Daten zur Klinischen Verschlechterung/Verbesserung: niedrig ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764 Pan H et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2023184 Spinner CD 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. doi:10.1001/jama.2020.16349 Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet (London, England). 2020;395(10236):1569-78. doi:10.1016/s0140-6736(20)31022-9 Ansems K. et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 8. Art. No.: CD014962. doi: 10.1002/14651858.CD014962.
Starker Konsens	

Rekonvaleszentenplasma

Empfehlung 25	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Rekonvaleszentenplasma soll nicht bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 eingesetzt werden. Zu spezifischen Subgruppen lässt sich auf Basis der derzeitigen Evidenz keine Empfehlung ableiten.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28 Tage Letalität: ⊕⊕⊕⊕ Unerwünschte Ereignisse: ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Piechotta et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 20;5(5):CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub4.
Starker Konsens	

Azithromycin

Empfehlung 26	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Azithromycin soll nicht bei hospitalisierten Patienten zur antiviralen COVID-19 Therapie verabreicht werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Letalität: hoch ⊕⊕ ⊕⊕	<u>Literatur:</u>
Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	<p>RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. <i>Lancet</i> (London, England). 2021. doi:10.1016/s0140-6736(21)00149-5</p> <p>Furtado RHM et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. <i>Lancet</i> (London, England). 2020;396(10256):959-67. doi:10.1016/s0140-6736(20)31862-6</p> <p>Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. <i>The New England journal of medicine</i>. 2020;383(21):2041-52. doi:10.1056/NEJMoa2019014</p> <p>Sekhavati E et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. <i>International journal of antimicrobial agents</i>. 2020;56(4):106143. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106143</p> <p>Popp M et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2021, Issue 10. Art. No.: CD015025. DOI: 10.1002/14651858.CD015025 (in press)</p>
	Starker Konsens

Ivermectin

Empfehlung 27	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Ivermectin soll bei hospitalisierten Patienten nicht zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Zeit bis zur Viruselimination: sehr niedrig ⊕⊖ ⊖⊖ Dauer des Krankenhausaufenthalts: sehr niedrig ⊕⊖ ⊖⊖	<u>Literatur:</u>
	<p>Ahmed S et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. <i>International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases</i>. 2021;103:214-6. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.191</p> <p>Popp M et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2021, Issue 7. Art. No.: CD015017. DOI: 10.1002/14651858.CD015017.pub2.</p>
	Starker Konsens

Immunmodulatorische Therapieansätze

Kortikosteroide

Empfehlung 28A+B	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 09/2021
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patienten mit COVID-19- und Sauerstoff-Bedarf (Low-Flow, High-Flow, Nichtinvasive Beatmung/CPAP, invasive Beatmung) soll eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. Die Therapie sollte mit 6 mg Dexamethason p.o. oder i.v. über zehn Tage erfolgen.
A ↓↓	Bei Patienten mit moderater Erkrankung (hospitalisiert ohne Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe soll keine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28 Tage Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Horby P. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436 Tomazini BM et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021 Edalatifard M et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. The European respiratory journal. 2020;56(6). doi:10.1183/13993003.02808-2020
	Angus DC et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. Jama. 2020;324(13):1317-29. doi:10.1001/jama.2020.17022 Wagner C et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 8. Art. No.: CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963.
	Starker Konsens

Januskinase (JAK) – Inhibitoren

Empfehlung 29 A+B	Evidenzbasierte Empfehlung, Neu 09/2021
Empfehlungsgrad: B ↑	Januskinase (JAK) - Inhibitoren sollten bei Patienten mit COVID-19-Erkrankung ohne Sauerstoffbedarf oder mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf unter Beachtung der Kontraindikationen eingesetzt werden.
⇓⇓	JAK-Inhibitoren sollen nicht als Kombinationstherapie mit Tocilizumab eingesetzt werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Letalität: hoch ⊕⊕⊕⊕ Klinische Verschlechterung: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖ Spezielle AEs (Myelosuppression, GI-Perforationen etc.) sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Kalil A et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11. Marconi VC. Et al. Lancet Respir Med. 2021 Aug 31;S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Patrícia O et al. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):406-415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643. Epub 2021 Jun 16. Cao Y et al. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):137-146.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019. Epub 2020 May 26.
	Starker Konsens

Tocilizumab (TCZ)

Empfehlung 30 A+B+C	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 09/2021
Empfehlungsgrad: B↑	Tocilizumab sollte bei COVID-19-Patienten mit progredient schwerer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
B↓	Tocilizumab sollte nicht eingesetzt werden bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung.
↓	Tocilizumab soll nicht als Kombinationstherapie mit JAK-Inhibitoren angewendet werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28d Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖ Vermeidung der Zunahme der Krankheitsschwere (Progress zu	<u>Literatur:</u> Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397(10285):1637-45. doi:10.1016/s0140-6736(21)00676-0

notwendiger Invasiver Beatmung): moderat ⊕⊕⊕⊖ Schwere unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	Gordon AC et al. . Et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(16):1491-502. doi:10.1056/NEJMoa2100433 Rosas IO et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. Epub 2021 Feb 25. Ghosn L et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 18;3:CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881. PMID: 33734435.
	Starker Konsens

Anakinra

Empfehlung 31	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Anakinra soll nicht bei hospitalisierten Patienten zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden
<u>Qualität der Evidenz:</u> Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖ Progression (Invasive Beatmung oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Tharaux, P. et al. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7. Epub 2021 Jan 22.
	Starker Konsens

Sonstige Therapieansätze

Vitamin D3

Empfehlung 32	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Vitamin D₃ soll nicht bei hospitalisierten Patienten zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Klinische Verschlechterung: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Entrenas Castillo M et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2020;203:105751. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105751 Murai IH et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2021. doi:10.1001/jama.2020.26848 Stroehlein et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 24;5(5):CD015043. doi: 10.1002/14651858.CD015043.
	Starker Konsens

Colchicin

Empfehlung 33	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Colchicin soll nicht bei hospitalisierten Patienten zur COVID-19-Therapie eingesetzt werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖ Verbesserung des klinischen Status: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Deftereos SG et al. JAMA Netw Open. 2020 Jun 1;3(6):e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136. Lopes MI et al. RMD Open. 2021 Feb;7(1):e001455. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001455.
	Starker Konsens

Persistierende Symptome

<u>EMPFEHLUNG 34 (EK, bestätigt 09/2021):</u>
Bei Patienten mit stationär behandelter COVID-19 Erkrankung sollte nach 8-12 Wochen eine Nachuntersuchung bezüglich Langzeitfolgen erfolgen. ↑

Ethische und palliativmedizinische Aspekte

Empfehlung 35	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patienten mit COVID-19 sollen zur palliativen medikamentösen Symptombehandlung bei <ul style="list-style-type: none"> • Luftnot: Opioide • Angst: Benzodiazepine • Rasselatmung: Anticholinergika • Delir: Neuroleptika erhalten.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Symptomlinderung: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Alderman B et al. An audit of end-of-life symptom control in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) dying in a hospital in the United Kingdom. Palliat Med. 2020;34(9):1249-55. doi:10.1177/0269216320947312 (278) Lovell N et al. Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. J Pain Symptom Manage. 2020;60(1):e77-e81. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015 (279) Hetherington L et al. COVID-19 and Hospital Palliative Care - A service evaluation exploring the symptoms and outcomes of 186 patients and the

	<p>impact of the pandemic on specialist Hospital Palliative Care. Palliat Med. 2020;34(9):1256-62. doi:10.1177/0269216320949786 (280)</p> <p>Strang P et al. Symptom Relief Is Possible in Elderly Dying COVID-19 Patients: A National Register Study. J Palliat Med. 2021;24(4):514-9. doi:10.1089/jpm.2020.0249 (281)</p> <p>Strang P et al. COVID-19: Symptoms in Dying Residents of Nursing Homes and in Those Admitted to Hospitals. J Palliat Med. 2021. doi:10.1089/jpm.2020.0688 (282)</p>
	Starker Konsens

Zusätzliche Informationen aus DEGAM, 2021 [7].

Neues Coronavirus: Informationen für die hausärztliche Praxis; S1-Leitlinie, Version 18

Klinische Hinweise zur Behandlung von COVID-19-Fällen

7.3 Arzneimitteltherapie

Für junge, ansonsten gesunde Menschen, die sich mit Corona infiziert haben, reichen in der Regel supportive Maßnahmen aus.

Für alte und/oder vorerkrankte Patientinnen und Patienten (z. B. Adipositas, Diabetes, Hypertonie, COPD, Herz- und Nierenkrankheiten, Immunsuppression) bieten sich folgende Therapieoptionen an – mit dem Ziel, einen schweren Krankheitsverlauf zu verhindern. Es handelt sich meist um off-label-Verordnungen, da die aufgeführten Arzneimittel für die Indikation Covid-19 nicht zugelassen sind:

7.3.1 Empfehlung

Wenn bei alten und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion die D-Dimere um mind. 1.5-2 x Normwert erhöht sind, sollte eine prophylaktische Heparinisierung erfolgen.

Dosierung 1 x 4.000 IE/d Enoxaparin s.c. (falls BMI > 35 bzw. KG > 100 kg oder früher stattgehabte Thromboembolie: 2 x 4.000 IE/d).

Achtung: Nicht bei oraler Antikoagulation; bei ASS-Dauertherapie: PPI-Prophylaxe ab 65 J.

Quellen: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249247/>

<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n311/related>

https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/04/GTH-Stellungnahme-AstraZeneca_4-1-2021.pdf



7.3.2 Empfehlung

Bei alten und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten kann bei SARS-CoV-2-Infektion zwecks Prophylaxe eines schweren Verlaufs **Budesonid-Inhalation**: 2 x 800 µg/d für 7-14 Tage erfolgen.

Quellen: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00160-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00160-0/fulltext); <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068560/>

7.3.3 Empfehlung

Bei alten und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten kann bei SARS-CoV-2-Infektion zwecks Prophylaxe eines schweren Verlaufs **Fluvoxamin** erwogen werden: Beginn mit 1 x 50 mg möglichst abends, für die nächsten 14 Tage 2 x 50-100 mg/d (je nach Verträglichkeit).

Quellen: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2773108>;
<https://academic.oup.com/ofid/article/8/2/ofab050/6124100>

- **Monoklonale Antikörper** (Bamlanivimab, Etesevimab und Kombination aus Casirivimab und Imdevimab) sind in Deutschland nicht zugelassen, aber von der Bundesregierung gekauft worden und in Krankenhäusern bzw. speziellen Ambulanzen verfügbar. Die Wirksamkeit der Präparate erscheint nach allen verfügbaren Daten zweifelhaft. Kinder ab 12 Jahren (und 40 kg KG) und Erwachsene mit milder bis moderater COVID-19-Erkrankung können von den Hausärztinnen und Hausärzten zur Therapie überwiesen werden, sofern sie Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen (z. B. Alter über 60 Jahre, Immunsuppression, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen). Ihr Einsatz erfolgt als individueller Heilversuch einmalig in der Frühphase der Erkrankung (<10 Tage nach Symptombeginn und ≤ 3 Tage nach einem positiven PCR-Test). Die Therapie selbst erfolgt stationär oder in spezifischen Ambulanzen (je nach Bundesland und Region unterschiedlich geregelt) – und sollte nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile

Gegen die aktuell in Deutschland dominierende britische Virusvariante B.1.1.7 sind ide-monoklonalen Antikörper in-vitro wirksam.

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile

- **Vitamin D**: Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Belege, die für eine verbesserte Abwehr respiratorischer Infekte sprechen – wahrscheinlich auch für Covid-19 zutreffend – erscheint es ratsam, dass alle älteren Personen (insbesondere Altenheimbewohner) prophylaktisch 1.000 (-2.000) IE/Tag einnehmen (kostet als Selbstmedikation pro Tag nur wenige Cent). Bis auf seltene Ausnahmen ist eine Bestimmung des Vitamin-D-Spie-

gels dabei allerdings nicht sinnvoll - die Substitution verursacht (bis max. 4.000 IE/Tag) keine unerwünschten Wirkungen. Von der Einnahme oder parenteralen Gabe von hochdosierten Präparaten raten wir ab.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33401034/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33515005/>

- Für eine therapeutische Gabe von Vitamin D3 bei nachgewiesener Covid-19-Erkrankung liegt bislang keine belastbare Evidenz vor. Weltweit laufen zahlreiche randomisiert-kontrollierte Studien, die in absehbarer Zeit entsprechende Daten liefern werden.

Weitere mögliche Maßnahmen (nicht Bestandteil dieser Leitlinie) sind in einem Text aufgeführt, der beim Bayerischen Hausärzterverband abrufbar ist – dort findet sich auch eine für alle aufgeführten Optionen begründende, ausführliche Literaturliste:

https://www.hausaerzte-bayern.de/images/aktuell/covid19/Ambulante_Therapieoptionen_bei_Covid-19_Vs_3_12-4-2021.pdf

- Fieber sollte bei Atemwegserkrankungen grundsätzlich nicht reflexhaft gesenkt werden. Wenn eine Fiebersenkung notwendig ist, sollte Paracetamol anstelle von NSAR verabreicht werden. Die Vorbehalte gegenüber NSAR gelten grundsätzlich für ältere Patientinnen und Patienten wegen des Spektrums unerwünschter Wirkungen (kardial, gastrointestinal) – unabhängig von COVID-19.

Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2021 [9]

Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 5.5.0

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;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline and Embase were searched from 2019 through September 18, 2020.
- Letzte Aktualisierung: 01.11.2021

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.

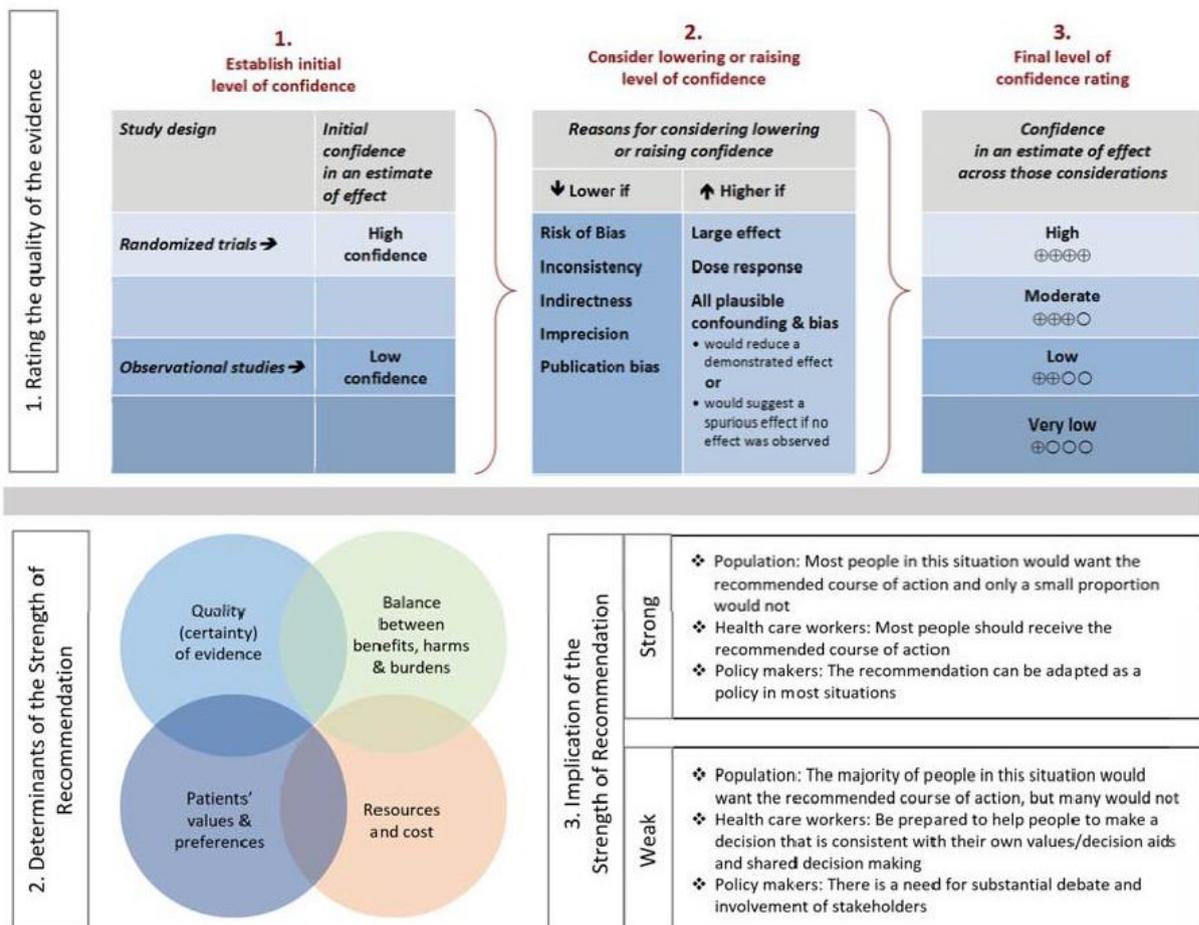


Abbildung 1: Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology (unrestricted use of the figure granted by the U.S. GRADE Network)

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.
- This is a living guideline that will be frequently updated as new data emerges. Updates and changes to the guideline will be posted to the IDSA website.

Recommendations

Hydroxychloroquine/Chloroquine; Hydroxychloroquine/Chloroquine plus Azithromycin

Recommendation 1: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine*. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

- **Remark:** Chloroquine is considered to be class equivalent to hydroxychloroquine.

Recommendation 2: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine* plus azithromycin. (Strong recommendation, Low certainty of evidence)

- **Remark:** Chloroquine is considered to be class equivalent to hydroxychloroquine.

Hydroxychloroquine as Post-Exposure Prophylaxis

Recommendation 3: In persons exposed to COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Lopinavir/Ritonavir

Recommendation 4: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of the combination lopinavir/ritonavir. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Glucocorticoids

Recommendation 5: Among hospitalized critically ill patients* with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends dexamethasone rather than no dexamethasone. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

- **Remark:** If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used. Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) 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 6: Among hospitalized patients with severe, but non-critical, COVID-19 the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)**

- **Remark:** Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) 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 7: Among hospitalized patients with non-severe* COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)**

Severity definitions

*Critical illness is defined as patients on mechanical ventilation and ECMO. Critical illness includes end organ dysfunction as is seen in sepsis/septic shock. In COVID-19, the most commonly reported form of end organ dysfunction is ARDS

**Severe illness is defined as patients with $SpO_2 \leq 94\%$ on room air, including patients on supplemental oxygen.

***Non-severe illness is defined as patient with a $SpO_2 > 94\%$ not requiring supplemental oxygen.

Interleukin-6 Inhibitors

Recommendation 8: Among hospitalized adults with progressive severe* or critical COVID-19 who have elevated markers of systemic inflammation, the IDSA guideline panel suggests tocilizumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)**

Remarks:

- Patients, particularly those who respond to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab.

- In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defined as CRP ≥ 75 mg/L.

Recommendation 9: When tocilizumab is not available for patients who would otherwise qualify for tocilizumab, the IDSA guideline panel suggests sarilumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)

- **Remark:** Patients, particularly those who respond to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of sarilumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline sarilumab.

Severity definitions

*Severe illness is defined as patients with SpO₂ $\leq 94\%$ on room air, including patients on supplemental oxygen.

**Critical illness is defined as patients on mechanical ventilation and ECMO. Critical illness includes end organ dysfunction as is seen in sepsis/septic shock. In COVID-19, the most commonly reported form of end organ dysfunction is ARDS.

Convalescent Plasma

Recommendation 10: Among patients hospitalized with COVID-19, the IDSA guideline panel suggests against COVID-19 convalescent plasma. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

Recommendation 11: Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19, the IDSA guideline panel recommends COVID-19 convalescent plasma only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)

Remdesivir

Recommendation 12a: In hospitalized patients with severe* COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)

*Severe illness is defined as patients with SpO₂ $\leq 94\%$ on room air.

Recommendation 12b: In patients with COVID-19 on invasive ventilation and/or ECMO, the IDSA panel suggests against the routine initiation of remdesivir (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)

Recommendation 13: In patients 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)

Recommendation 14: In patients with COVID-19 admitted to the hospital without the need for supplemental oxygen and oxygen saturation >94% on room air, the IDSA panel suggests against the routine use of remdesivir. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)

Famotidine

Recommendation 15: 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)

Neutralizing Antibodies for Prophylaxis

Recommendation 16: In persons exposed to COVID-19 who are at high risk of progression to severe COVID-19, the IDSA guideline panel suggests post-exposure casirivimab/imdevimab rather than no casirivimab/imdevimab. (Conditional recommendation, low certainty of evidence)

Remarks:

- Dosing for casirivimab/imdevimab is casirivimab 600 mg & imdevimab 600 mg IV or SC once.
- In the trial considered for this recommendation, participants were enrolled within 96 hours after a household contact received a diagnosis of SARS-CoV-2 infection.

Neutralizing Antibodies for Treatment

Recommendation 17: Among ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab rather than no neutralizing antibody treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)

Remarks:

- Dosing for casirivimab/imdevimab is casirivimab 600 mg and imdevimab 600 mg IV. Subcutaneous injection is a reasonable alternative in patients for whom it cannot be given intravenously.
- Dosing for sotrovimab is sotrovimab 500 IV once.

- Dosing for bamlanivimab/etesevimab is bamlanivimab 700 mg and etesevimab 1400 mg IV.
- Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab.
- Local variant susceptibility should be considered in the choice of the most appropriate neutralizing antibody therapy. Local availability of different monoclonal antibody combinations may be affected by predominance of local variants.

Recommendation 18: Among hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against bamlanivimab monotherapy. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Janus Kinase Inhibitors

Recommendation 19: Among hospitalized adults with severe* COVID-19 having elevated inflammatory markers, the IDSA panel suggests baricitinib rather than no baricitinib. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)

Remarks:

- Baricitinib 4 mg per day (or appropriate renal dosing) up to 14 days or until discharge from hospital.
- Baricitinib appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on high-flow oxygen/non-invasive ventilation at baseline.
- Limited additional data suggest a mortality reduction even among patients requiring mechanical ventilation.
- Patients who receive baricitinib for treatment of COVID-19 should not receive tocilizumab or other IL-6 inhibitors.

Recommendation 20: Among hospitalized patients with severe* COVID-19 who cannot receive a corticosteroid (which is standard of care) because of a contraindication, the IDSA guideline panel suggests use of baricitinib with remdesivir rather than remdesivir alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

- Remark: Baricitinib 4 mg daily dose for 14 days or until hospital discharge. The benefits of baricitinib plus remdesivir for persons on mechanical ventilation are uncertain.

*Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen, oxygen through a high-flow device, or non-invasive ventilation.

Tofacitinib

Recommendation 21: Among hospitalized adults with severe* COVID-19, but not on non-invasive or invasive mechanical ventilation, the IDSA panel suggests tofacitinib rather than no tofacitinib. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

Remarks:

- Tofacitinib appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on supplemental or high-flow oxygen.
- Patients treated with tofacitinib should be on at least prophylactic dose anticoagulant.
- Patients who receive tofacitinib should not receive tocilizumab or other IL-6 inhibitor for treatment of COVID-19.
- The STOP-COVID Trial did not include immunocompromised patients.

*Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen or oxygen through a high-flow device.

Ivermectin

Recommendation 22: In hospitalized patients with COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

Recommendation 23: In ambulatory persons with COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

Fluvoxamine

Recommendation 24: Among ambulatory patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends fluvoxamine only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021 [13].

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 45.1

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline aims to provide specific, patient-focused recommendations on management and care of people with suspected or confirmed COVID-19. With the exception of chemoprophylaxis for the prevention of infection in people exposed to COVID -19, the guideline does not include other interventions used in the prevention of COVID-19 infection or transmission. Within each recommendation, the patient population of interest is specified.

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;
- 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

Recherche/Suchzeitraum:

- Ständige Aktualisierung: Stand: 03.11.2021

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 evidencesuggests 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; unclearbalance 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.

Recommendations

6.1 Recommended disease-modifying treatments

6.1.1 Budesonide

6.1.1.1 Budesonide for adults

Conditional recommendation

Updated

Consider using inhaled budesonide for the treatment of symptomatic COVID-19 in adults who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

In patients with confirmed COVID-19 who do not require oxygen but who are subsequently hospitalised due to disease progression, budesonide probably decreases the requirement of supplemental oxygen if taken within 14 days of onset of symptoms.

Results are primarily based on the PRINCIPLE trial [569], in which adults were treated with inhaled budesonide (by breath actuated inhaler) 800 µg twice daily for up to 14 days. Based on the inclusion criteria for this trial, risk factors for disease progression include age ≥ 65 years or ≥ 50 years with one or more of the following comorbidities:

- Diabetes (not treated with insulin)
- Heart disease and/or hypertension
- Asthma or lung disease
- Weakened immune system due to a serious illness or medication (e.g. chemotherapy)
- Mild hepatic impairment
- Stroke or other neurological problem

Approximately 11% and 1% of participants had received one or two doses of vaccine at enrolment, respectively, however results were not reported separately for this population.

Budesonide is safe to use in pregnant and breastfeeding women.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.1.2 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve/REGEN-COV)

6.1.2.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve/REGEN-COV) for adults

Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab in **seronegative patients** hospitalised with moderate to critical COVID-19.

In patients hospitalised with moderate to critical COVID-19 who are seronegative (no detectable SARS-CoV-2 antibodies), casirivimab plus imdevimab probably reduces the risk of death. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for casirivimab plus imdevimab both within and outside the context of a randomised trial.

The Taskforce notes that the RECOVERY trial administered a single intravenous 8000 mg dose of REGEN-COV (4000 mg casirivimab plus 4000 mg imdevimab in 250 ml 0.9% saline) and assessed baseline serostatus using the Oxford immunoassay, the use of which has been supported by the UK National SARS-CoV-2-Serology Assay Evaluation Group [519].

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive patients** hospitalised with moderate to critical COVID-19.

In patients hospitalised with moderate to critical COVID-19 who are seropositive (detectable SARS-CoV-2 antibodies), casirivimab plus imdevimab probably has little impact on mortality, the need for invasive mechanical ventilation and discharge from hospital. Because of this, the Taskforce recommends against the use of casirivimab plus imdevimab in hospitalised patients who are seropositive.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

Conditional recommendation

New

Consider using casirivimab plus imdevimab for the treatment of COVID-19 in **mild outpatients** who have one or more risk factors for disease progression within 7 days of onset of symptoms.

In adult outpatients with mild COVID-19, casirivimab plus imdevimab probably reduces hospitalisation and incidence of adverse events. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for casirivimab plus imdevimab both within and outside the context of a randomised trial.

Included data comes from the three-phase REGEN-COV trial [511][579] in which patients with one or more risk factors for disease progression received either 1200 mg, 2400 mg or 8000 mg casirivimab plus imdevimab. Based on inclusion criteria of the trial, risk factors for disease progression include:

- Age \geq 50 years
- Obesity (\geq 30 kg/m²)
- Cardiovascular disease (including hypertension)
- Chronic lung disease (including asthma)
- Type 1 or 2 diabetes mellitus
- Chronic kidney disease, including those that are on dialysis
- Chronic liver disease
- Immunocompromised patients (including individuals with rheumatoid arthritis, HIV/AIDS and systemic lupus erythematosus)

As there is insufficient data supporting one dose over another, the Taskforce recommends that the most frequently used dose across studies (1200 mg) should be administered within 7 days of onset of symptoms.

The efficacy of casirivimab plus imdevimab in vaccinated or immunocompromised patients with mild or asymptomatic COVID-19 is not known.

As of 29 October 2021, the Taskforce has made conditional recommendations supporting the use of both sotrovimab and casirivimab plus imdevimab in adult outpatients with mild COVID-19. As there is no evidence directly comparing sotrovimab to casirivimab plus imdevimab, it is unclear if one treatment is more effective than the other.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.1.3 Systemic corticosteroids

6.1.3.1 Corticosteroids for adults

Recommended

Use dexamethasone 6 mg daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in **adults with COVID-19 who are receiving oxygen** (including mechanically ventilated patients).

The suggested regimen of corticosteroid use is 6 mg of dexamethasone (oral or intravenous) daily for up to 10 days. In patients for whom dexamethasone is not available, acceptable alternative regimens include:

- hydrocortisone: intravenous (50 mg), every 6 hours for up to 10 days
- prednisolone: oral (50 mg), daily for up to 10 days
- methylprednisolone may also be an acceptable alternative, however the most appropriate dosage is uncertain

It is unclear whether older people living with frailty or cognitive impairment, or those requiring palliative care were included in the studies this recommendation is based on. Until further evidence in these populations is available, the Taskforce does not believe a different recommendation should apply, unless contraindicated.

This is a **moderate priority** recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other corticosteroids) to treat COVID-19 in adults who do not require oxygen.

Corticosteroids may still be considered for other evidence-based indications in people who have COVID-19.

This is a **moderate priority** recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.1.4 Other immunomodulating drugs

6.1.4.1 Baricitinib

6.1.4.1.1 Baricitinib for adults

Conditional recommendation

Updated

Consider using baricitinib for adults hospitalised with COVID-19 who require supplemental oxygen.

In patients hospitalised with COVID-19 who require supplemental oxygen, baricitinib probably reduces the risk of death. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for baricitinib both within and outside the context of a randomised trial.

In accordance with the ACTT-2 and COV-BARRIER studies, baricitinib should be administered as a 4 mg oral daily dose for up to 14 days. In patients receiving more intensive oxygen delivery where oral administration is not feasible, administer via nasogastric tube. Consider using a reduced dose of 2 mg daily in patients with an eGFR of between 30 and 60 mL/min/1.73m².

The Taskforce previously recommended baricitinib for use in patients who required supplemental oxygen but not mechanical ventilation or ECMO due to the absence of direct evidence within this population. Data from the COV-BARRIER extension study suggests baricitinib is safe and effective in patients hospitalised with COVID-19 who require mechanical ventilation or ECMO. The Taskforce has subsequently revised the recommendation to include these patients

The Taskforce notes the current **critical shortage of tocilizumab**. Therefore, in patients who are receiving supplemental oxygen, baricitinib should be considered as an alternative to tocilizumab, unless contraindicated. For the TGA and Medicine Availability Working Group statements regarding the shortage, click [here](#).

This is a **moderate priority** recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.1.4.2 Sarilumab

6.1.4.2.1 Sarilumab for adults

Conditional recommendation

Consider using sarilumab for the treatment of COVID-19 in adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.

In patients hospitalised with COVID-19 who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation, sarilumab probably reduces the risk of death. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for sarilumab both within and outside the context of a randomised trial.

Uncertainty remains whether sarilumab impacts mortality in patients who require no ventilatory support or low-flow oxygen.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.1.4.3 Tocilizumab

6.1.4.3.1 Tocilizumab for adults

Conditional recommendation

Updated

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in adults who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

In patients hospitalised with COVID-19 who require supplemental oxygen, tocilizumab probably reduces the risk of death. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for tocilizumab both within and outside the context of a randomised trial unless contraindicated (e.g. patients with other active, severe infections).

*The Taskforce notes the current **critical shortage of tocilizumab**. Therefore, in patients who are receiving supplemental oxygen, baricitinib should be considered as an alternative to tocilizumab, unless contraindicated. For the TGA and Medicine Availability Working Group statements regarding the shortage, click [here](#).*

In accordance with the RECOVERY trial, tocilizumab should be administered as a single intravenous infusion over 60 minutes. The suggested dose is dependent on body weight:

- Patients > 90 kg: 800 mg tocilizumab
- Patients 66–90 kg: 600 mg tocilizumab
- Patients 41–65 kg: 400 mg tocilizumab
- Patients ≤ 40 kg: 8 mg/kg tocilizumab

In the RECOVERY trial, 29% of patients received a second dose 12-24 hours after the first dose, although results were not reported separately for this population. The decision to administer a second dose of tocilizumab should take into consideration its availability.

In addition, the RECOVERY and REMAP-CAP trials have demonstrated a significant benefit when using corticosteroids in conjunction with tocilizumab. Use of combined tocilizumab and corticosteroids should be considered in patients hospitalised with COVID-19 who require oxygen, however the optimal sequencing of tocilizumab and corticosteroid use is unclear.

As tocilizumab inhibits the production of C-reactive protein (CRP), a reduction in CRP should not be used as a marker of clinical improvement.

This is a high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

6.1.5 Remdesivir

6.1.5.1 Remdesivir for adults

Conditional recommendation

Consider using remdesivir for adults hospitalised with moderate to severe COVID-19 who do not require ventilation.

In patients hospitalised with COVID-19 who do not require ventilation (invasive or non-invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)) remdesivir probably reduces the risk of death. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for remdesivir both within and outside the context of a randomised trial.

It is unclear whether older people or those requiring palliative care were included in the studies this recommendation is based on. Until further evidence in these populations is available, the Taskforce does not believe a different recommendation should apply, unless contraindicated.

We are aware of the difference between our recommendations for remdesivir and those currently issued by the World Health Organization [51]. For a full description of the rationale underpinning this decision please see [here](#).

It is unclear which regimen of remdesivir (5-day or 10-day) provides the optimal duration of treatment. In Australia, criteria for accessing remdesivir from the National Medical Stockpile limits the treatment course to 5 days for eligible patients.

This is a high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

Not recommended

Do not start remdesivir in adults hospitalised with COVID-19 who require ventilation.

Remdesivir should be continued with the appropriate dose and duration, if it was started prior to requiring ventilation.

Within this population, ventilation includes invasive or non-invasive mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

It is unclear whether older people or those requiring palliative care were included in the studies this recommendation is based on. Until further evidence in these populations is available, the Taskforce does not believe a different recommendation should apply, unless contraindicated.

Use of remdesivir may still be considered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval, such as combination therapies that include remdesivir.

This is a high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

6.1.6 Sotrovimab

6.1.6.1 Sotrovimab for adults

Conditional recommendation

Consider using sotrovimab for the treatment of COVID-19 within 5 days of symptom onset in adults who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Please note: The Taskforce has made additional recommendations on the use of sotrovimab in immunosuppressed and fully vaccinated patients. These are available below.

In patients with confirmed COVID-19 who do not require oxygen, sotrovimab probably decreases the risk of hospitalisation if taken within 5 days of onset of symptoms.

Results are based on the COMET-ICE trial [620], in which non-vaccinated adults were treated with a single one-hour intravenous infusion of 500 mg sotrovimab. Based on the inclusion criteria for this trial, risk factors for disease progression include the following:

- Diabetes (requiring medication)
- Obesity (BMI > 30 kg/m²)
- Chronic kidney disease (i.e. eGFR < 60 by MDRD)
- Congestive heart failure (NYHA class II or greater)
- Chronic obstructive pulmonary disease (history of chronic bronchitis, chronic obstructive lung disease, or emphysema with dyspnoea on physical exertion)
- Moderate-to-severe asthma (requiring an inhaled steroid to control symptoms or prescribed a course of oral steroids in the previous 12 months)
- Age ≥ 55 years

Pregnant & breastfeeding women and children & adolescents were not included in the trial. However trials are underway in which children over 12 years of age are eligible for inclusion (OPTIMISE-C19, NCT04913675).

The efficacy of sotrovimab in vaccinated or immunocompromised patients is unknown.

As of 28 October 2021, the Taskforce has made conditional recommendations supporting the use of both sotrovimab and casirivimab plus imdevimab in adult outpatients with mild or asymptomatic COVID-19. As there is no evidence directly comparing sotrovimab to casirivimab plus imdevimab, it is unclear if one treatment is more effective than the other.

This is a high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

Consensus recommendation

Within the patient population for which sotrovimab is conditionally recommended for use (as listed above), decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Consider using sotrovimab in unvaccinated or partially vaccinated patients and patients who are immunosuppressed regardless of vaccination status.

Do not routinely use sotrovimab in fully vaccinated patients unless immunosuppressed.

The available research does not currently provide enough evidence to determine the benefits of sotrovimab in specific subgroups of patients. In the absence of definitive evidence, the Taskforce has arrived at a consensus recommendation based on their combined clinical expertise to guide clinical decisions about which patients are most likely to benefit from sotrovimab.

There is no evidence evaluating the effectiveness of sotrovimab in fully vaccinated patients, a low likelihood of development of severe disease, and a small risk of adverse events. Given this and the lower risk of deterioration in these patients, it is unlikely that sotrovimab will be particularly valuable in fully vaccinated patients, unless the patient is immunosuppressed.

There are no evidence on the effectiveness of sotrovimab in immunosuppressed patients. However, given the likely higher risk of deterioration in these patients, and the absence of reasons to believe otherwise, it is likely that sotrovimab will be beneficial for immunosuppressed patients.

Immunocompromising conditions include:

- Primary or acquired immunodeficiency
 - Haematologic neoplasms: leukaemias, lymphomas, myelodysplastic syndromes
 - Post-transplant: solid organ (on immunosuppressive therapy), haematopoietic stem cell transplant (within 24 months)
 - Immunocompromised due to primary or acquired (HIV/AIDS) immunodeficiency
 - Other significantly immunocompromising conditions
- Immunosuppressive therapy (current or recent)
 - Chemotherapy or radiotherapy
 - High-dose corticosteroids (≥ 20 mg of prednisone per day, or equivalent) for ≥ 14 days
 - All biologics and most disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) [553]

6.2 Disease-modifying treatments that are not recommended

6.2.1 Aspirin

Not recommended

Do not use aspirin for the treatment of COVID-19.

This recommendation applies to adults, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care.

Use of aspirin may still be considered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval, such as combination therapies that include aspirin.

This is a moderate priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

6.2.2 Azithromycin

Not recommended

Do not use azithromycin for the treatment of COVID-19.

This recommendation applies to adults, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care.

Use of azithromycin may still be considered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval, such as combination therapies that include azithromycin.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.2.3 Colchicine

Not recommended

Updated

Do not use colchicine for the treatment of COVID-19.

This recommendation applies to adults, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care.

Use of colchicine may still be considered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval, such as combination therapies that include colchicine.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.2.4 Convalescent plasma

Not recommended

Do not use convalescent plasma for the treatment of COVID-19.

This recommendation applies to adults, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care.

Use of convalescent plasma may still be considered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval, such as combination therapies that include convalescent plasma.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.2.5 Hydroxychloroquine

Not recommended

Updated

Do not use hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19.

This recommendation applies to adults, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care.

Use of hydroxychloroquine may still be considered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval, such as combination therapies that include hydroxychloroquine.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.2.6 Hydroxychloroquine plus azithromycin

Not recommended

Do not use hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19.

This recommendation applies to adults, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care.

Although certainty of the evidence is low, this recommendation is supported by the observation that neither hydroxychloroquine nor azithromycin as standalone treatments demonstrate a benefit when administered to patients with COVID-19.

This is a moderate priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

6.2.7 Interferon β -1a

Not recommended

Do not use subcutaneous or intravenous interferon β -1a for the treatment of COVID-19.

This recommendation applies to adults, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care.

Use of subcutaneous or intravenous interferon β -1a may still be considered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval, such as combination therapies that include interferon β -1a.

Information regarding the use of inhaled interferon β -1a for the treatment of COVID-19 can be found [here](#).

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.2.8 Interferon β -1a plus lopinavir-ritonavir

Not recommended

Do not use intravenous interferon β -1a plus lopinavir-ritonavir for the treatment of COVID-19.

This recommendation applies to adults, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care.

Although certainty of the evidence is low, this recommendation is supported by the observation that neither intravenous interferon β -1a nor lopinavir-ritonavir as standalone treatments demonstrate a benefit when administered to patients with COVID-19.

This is a *moderate priority* recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.2.9 Lopinavir-ritonavir

Not recommended

Do not use lopinavir-ritonavir for the treatment of COVID-19.

This recommendation applies to adults, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care.

Use of lopinavir-ritonavir may still be considered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval, such as combination therapies that include lopinavir-ritonavir.

This is a *moderate priority* recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

8. Respiratory support in adults

Consensus recommendation

Guiding principles of care

For patients with COVID-19 receiving respiratory support (CPAP/HFNO/NIV) or requiring intubation, use single rooms or negative pressure rooms, or administer these therapies in wards where patients are confirmed COVID-19 positive. Healthcare workers should ensure they wear appropriate personal protective equipment, ensuring personal contact, eye protection, droplet and airborne precautions are in place. Healthcare workers should be fully vaccinated.

The additional relative risk of infection to healthcare workers associated with specific oxygen therapies and respiratory support is uncertain but is thought to add minimal additional risk in an environment where transmission of infection with COVID-19 is already high.

8.1 Continuous positive airway pressure / High-flow nasal oxygen therapy

Info Box

When caring for patients with COVID-19, pneumonia clinicians need to determine an SpO₂ target range for when oxygen therapies are required. The target ranges are:

- 92–96% in most patients
- 88–92% in patients at risk of hypercapnia

Conventional oxygen therapy can be delivered by nasal prongs or Venturi masks. Deliver oxygen at 1–4 L/min to maintain SpO₂ within the desired target range.

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 that is humidified and heated, via large diameter nasal cannula. Flow rates can be given from 40 L/min up to 60 L/min with an oxygen/air blender supplying oxygen at 21–100%.

Continuous positive airway pressure (CPAP) is the non-invasive application of positive end expiratory pressure (with or without entrained oxygen). It can aid in alveolar recruitment and optimise oxygen delivery.

Conditional recommendation

Consider using continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for patients with persistent hypoxaemia (defined as requiring an $\text{FIO}_2 \geq 0.4$ to maintain SpO_2 in their target range) associated with COVID-19. Adjust positive end-expiratory pressure as required, most patients require pressures of 10 to 12 cm. Excessive pressures may increase the risk of pneumothorax. Adjust oxygen to maintain SpO_2 in the target range, FIO_2 0.4 to 0.6.

Patients requiring CPAP for COVID-19 pneumonia are at high risk of further deterioration, requiring intubation and mechanical ventilation. Liaise with ICU and monitor closely for deterioration.

If CPAP is not available or not tolerated, consider HFNO as an alternative using the same safety parameters as CPAP.

Use the lowest flow necessary to maintain oxygen saturation $\geq 92\%$.

This is a *low priority* recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

8.2 Non-invasive ventilation

Info Box

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.

Conditional recommendation

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 including the use of appropriate personal protective equipment (PPE). If NIV is being used, ideally this should be in a negative pressure room. If none is available, other alternatives are single rooms, or shared ward spaces with cohorting of confirmed COVID-19 patients only.

Decisions around proceeding to more invasive forms of therapy should be discussed with the patient or their substitute / medical treatment decision-maker. The goals of patient care need to balance the preferences and values of the patient, based on discussion and an advance care directive or plan if available, and consideration of the patient's expected short- and long-term responses to more invasive forms of treatment.

*This is a *low priority* recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.*

Conditional recommendation

In patients with COVID-19 for whom NIV is appropriate for an alternate clinical presentation (e.g. concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 respiratory failure and hypercapnia, acute pulmonary oedema), ensure airborne and other infection control precautions are optimised.

Decisions around proceeding to more invasive forms of therapy should be discussed with the patient or their substitute / medical treatment decision-maker. The goals of patient care need to balance the preferences and values of the patient, based on discussion and an advance care directive or plan if available, and consideration of the patient's expected short- and long-term responses to more invasive forms of treatment.

*This is a *low priority* recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.*

8.3 Respiratory management of the deteriorating patient

Consensus recommendation

Do not delay endotracheal intubation and mechanical ventilation in patients with COVID-19 who are deteriorating despite optimised, less invasive respiratory therapies.

Patients can deteriorate rapidly 5 to 10 days after onset of symptoms.

The net clinical benefit for each patient should be considered on a case-by-case basis, as factors such as frailty, advanced illness or comorbidity may lessen the benefit and increase potential harms.

Decisions around proceeding to more invasive forms of therapy should be discussed with the patient or their substitute / medical treatment decision-maker. The goals of patient care need to balance the preferences and values of the patient, based on discussion and an advance care directive or plan if available, and consideration of the patient's expected short- and long-term responses to more invasive forms of treatment.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

8.4 Videolaryngoscopy

Conditional 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.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

8.5 Neuromuscular blockers

Info Box

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.

Conditional 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.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

8.6 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.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

8.7 Prone positioning

Info Box

Positioning the patient in a face-down (prone) position may help to open up (recruit) collapsed alveoli and improve oxygen levels in the blood.

8.7.1 Prone positioning for adults

Consensus recommendation

For mechanically ventilated adults with COVID-19 and hypoxaemia despite optimising ventilation, consider prone positioning for more than 12 hours a day.

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 which minimises the risk of adverse events, e.g. accidental extubation.

Net clinical benefit for each patient should be considered on a case-by-case basis, as factors such as frailty, advanced illness or comorbidity may lessen the benefit and increase potential harms.

Decisions around proceeding to more invasive forms of therapy should consider the preferences and values of the patient and whether they have an advanced care directive or plan, and should be discussed with the patient or their substitute / medical treatment decision-maker.

*This is a **low priority** recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.*

Conditional 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 for at least 3 hours per day as tolerated. When positioning a patient in prone, ensure proning is used with caution and accompanied by close monitoring of the patient. Use of prone positioning should not delay endotracheal intubation and mechanical ventilation in patients with COVID-19 who are deteriorating despite optimised less invasive respiratory therapies.

For adults with COVID-19 and respiratory symptoms who are receiving any form of supplemental oxygen therapy and have not yet been intubated, prone positioning for as long as tolerated (ideally 8 hours or more) is likely to increase benefits.

Vulnerable people who are treated outside the ICU, for example people who are older and living with frailty, cognitive impairment or unable to communicate, may especially be at increased risk of harm from proning. Despite the potential risks of awake proning associated with frailty, there may be benefits for this group. The net clinical benefit for each individual patient should be considered on a case-by-case basis.

Currently, the evidence indicates that prone positioning probably decreases treatment failure and the need for intubation, with no increase in harms. Prone positioning should be done in the context of a hospital guideline that includes suitable personal protective equipment (PPE) for staff and which minimises the risk of adverse events.

*This is a **low priority** recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.*

8.8 Recruitment manoeuvres

Info Box

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.

*This is a **low priority** recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.*

8.9 Extracorporeal membrane oxygenation

Info Box

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.

8.9.1 ECMO for adults

Conditional recommendation

Consider early referral to an ECMO centre for patients developing refractory respiratory failure in mechanically ventilated adults with COVID-19 (despite optimising ventilation, including proning and neuromuscular blockers).

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

Net clinical benefit for each patient should be considered on a case-by-case basis, as factors such as frailty, advanced illness or comorbidity may lessen the benefit and increase potential harms.

Decisions around proceeding to more invasive forms of therapy should consider the preferences and values of the patient and whether they have an advanced care directive or plan, and should be discussed with the patient or their substitute / medical treatment decision-maker.

*This is a **low priority** recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.*

9. Respiratory support in neonates, children and adolescents

9.1 Requiring non-invasive respiratory support

9.1.1 High-flow nasal oxygen and non-invasive ventilation

Info Box

High-flow nasal oxygen (HFNO) therapy is a form of respiratory support where warmed, humidified oxygen is delivered at high-flow rates.

Non-invasive ventilation (NIV) refers to any type of positive pressure support delivered without an endotracheal tube during spontaneous breathing. Supplemental oxygen can also be delivered through the device.

HFNO or NIV should be considered when low-flow oxygen is unable to maintain target peripheral oxygen saturation and/or to treat respiratory distress. Target peripheral oxygen saturations may vary in neonates, children and adolescents with co-morbid conditions, such as preterm birth, cyanotic congenital heart disease or chronic lung disease.

Consensus recommendation

Consider using high-flow nasal oxygen (HFNO) or non-invasive ventilation (NIV) therapy for neonates, children and adolescents with hypoxaemia or respiratory distress associated with COVID-19 and not responding to low-flow oxygen. Use it with caution and pay strict attention to staff safety, including the use of appropriate PPE.

The preferred location for high-flow nasal oxygen is a negative pressure room or a single room with the door closed. If these locations are not immediately available then HFNO or NIV should not be withheld if indicated. However, it should be recognised that this therapy may pose an aerosol risk to staff and other patients, and appropriate precautions should be used.

In children and adolescents with COVID-19 for whom HFNO or NIV is appropriate for an alternate clinical presentation (e.g. concomitant bronchiolitis or severe asthma), ensure airborne and other infection control precautions are also optimised.

Consider early transfer in the deteriorating neonate, child or adolescent to a specialised paediatric or neonatal critical care unit.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

9.2 Requiring invasive mechanical ventilation

9.2.1 Prone positioning (mechanical ventilation)

Consensus recommendation

For mechanically ventilated neonates, children and adolescents with COVID-19 and hypoxaemia despite optimising ventilation, consider prone positioning if there are no contraindications.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

9.2.2 Positive end-expiratory pressure (PEEP)

Consensus recommendation

For mechanically ventilated neonates, children and adolescents with COVID-19 and moderate to severe ARDS with atelectasis, consider using a higher PEEP strategy over a lower PEEP strategy. The absolute PEEP values that constitute a high and low PEEP strategy will depend on age and patient size.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

9.2.5 High-frequency oscillatory ventilation (HFOV)

Info Box

High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) is a specialised mode of respiratory support via an endotracheal tube that delivers very small tidal volumes at a rate much faster than normal breathing rates (> 2 Hz). It is used as a rescue therapy in neonates and children for severe respiratory failure when conventional mechanical ventilation is not effective. In neonates with severe respiratory failure, HFOV reduces need for ECMO. HFOV requires specialist equipment, and nursing and medical expertise.

Consensus recommendation

Do not routinely use HFOV as a first line mode of mechanical ventilation in neonates, children and adolescents with severe COVID-19. HFOV should be limited to a rescue therapy in neonates and children not responding to conventional mechanical ventilation in a specialist centre with experience with HFOV.

HFOV delivers gas at very high flow rates. This may increase the aerosol-generating potential compared to other forms of respiratory support used in intensive care. This may limit the suitability of HFOV in patients with COVID-19 unless strict attention to staff safety and infection control measures can be applied.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

9.2.6 Videolaryngoscopy

Conditional recommendation

In neonates, children and adolescents with COVID-19 undergoing endotracheal intubation, consider using videolaryngoscopy over direct laryngoscopy if available and the operator is trained in its use.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

9.2.7 Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

Consensus recommendation

Consider early referral to an ECMO centre for venovenous or venoarterial ECMO in mechanically ventilated neonates, children and adolescents with COVID-19 with refractory respiratory or cardiovascular failure despite optimising other critical care interventions.

Due to the resource-intensive nature of ECMO and the need for experienced centres, healthcare workers and infrastructure, ECMO should only be considered in selected neonates, children and adolescents with severe or critical COVID-19 and no contraindications for ECMO, such as severe, irreversible organ dysfunction.

The decision on whether to use ECMO should be taken in consultation with the child's family. Key considerations include pre-existing conditions and the suitability of anticoagulation.

Early referral to an ECMO centre is preferred.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

10. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis

10.1 VTE prophylaxis for adults

Conditional recommendation

Use prophylactic doses of anticoagulants, preferably low molecular weight heparin (LMWH) (e.g. enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5000 IU once daily), in adults with moderate, severe or critical COVID-19 or other indications, unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding. Where the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (see below) is less than 30 mL/min/1.73m², unfractionated heparin or clearance-adjusted doses of LMWH may be used (e.g. enoxaparin 20 mg once daily).

For body weights outside 50–90 kg or heights outside 150–180 cm, calculate the body surface area (BSA) and multiply the eGFR by BSA/1.73.

The Taskforce notes that in critical illness, creatinine-based estimation of kidney function can be unreliable.

*This is a **moderate priority** recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.*

Conditional recommendation against

Do not routinely offer therapeutic anticoagulant dosing in adults with moderate, severe or critical COVID-19. There is no additional indication for therapeutic dosing for anticoagulants in adults with severe or critical COVID-19 beyond current standard best practice.

*This is a **moderate priority** recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.*

10.2 VTE prophylaxis for pregnant and postpartum women

Info Box

Pregnant women in general are at an increased risk of venous thromboembolism (VTE). Hospitalised pregnant women with an acute infective illness (such as COVID-19) are at even greater risk of VTE. However, the exact duration of increased risk of VTE in association with COVID-19 infection is not yet established.

All pregnant and postpartum women should undergo a documented assessment of risk factors for VTE on admission to hospital, if COVID-19 is diagnosed, if COVID-19 severity changes and postpartum.

The use of pharmacological prophylaxis in women should be accompanied by other measures to prevent VTE, such as anti-embolism stockings and sequential compression devices.

Consensus recommendation

For pregnant or postpartum women who are admitted to hospital (for any indication) and who have COVID-19, use prophylactic doses of anticoagulants, preferably LMWH (e.g. enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5000 IU once daily) unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding or imminent birth.

Prophylactic anticoagulants should be continued for at least 14 days after discharge or until COVID-19-related morbidity (including immobility, dehydration and/or shortness of breath) has resolved.

- Dosing of LMWH is dependent on pre-pregnancy body weight and current renal function.
- For women with early pregnancy body weight outside of 50–90 kg, consider adjusted LMWH dosing.
- There is limited evidence to guide the most appropriate dose in obese patients but standard dosing may be inadequate.

*This is a **low priority** recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.*

11. Therapies for existing indications in patients with COVID-19

11.1 ACEIs/ARBs in patients with COVID-19

Recommended

In patients with COVID-19 who are receiving ACEIs/ARBs, there is currently no evidence to deviate from usual care and these medications should be continued unless contraindicated.

Stopping these medications abruptly can lead to acute heart failure or unstable blood pressure.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

11.3 Steroids for people with asthma or COPD with COVID-19

Consensus recommendation

Use inhaled or oral steroids for the management of people with co-existing asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and COVID-19 as you would normally for viral exacerbation of asthma or COPD. Do not use a nebuliser.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

11.4 Oestrogen-containing therapies

Consensus recommendation

Consider stopping oral menopausal hormone therapy (MHT), also known as hormone replacement therapy (HRT), in women with **mild or moderate COVID-19**.

Before restarting oral MHT, review the indication for this. If MHT is continued, consider using a transdermal preparation.

Decisions around stopping hormone therapy should be discussed with the patient or their substitute / medical treatment decision-maker. The goals of patient care need to balance the preferences and values of the patient, based on discussion and consideration of the patients individual circumstances.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

Consensus recommendation

Stop oral menopausal hormone therapy (MHT) in women with **severe or critical COVID-19**.

Before restarting oral MHT, review the indication for this and consider transitioning to a transdermal preparation.

Decisions around stopping hormone therapy should be discussed with the patient or their substitute / medical treatment decision-maker. The goals of patient care need to balance the preferences and values of the patient, based on discussion and consideration of the patients individual circumstances.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

Consensus recommendation

In women who have COVID-19 and who are taking oestrogen-containing contraception, manage these medications as per usual care.

In women who stop or suspend contraception when they have COVID-19, restart contraception at the time of discharge or when acute symptoms have resolved.

Decisions around stopping hormone therapy should be discussed with the patient or their substitute / medical treatment decision-maker. The goals of patient care need to balance the preferences and values of the patient, based on discussion and consideration of the patients individual circumstances.

This is a *moderate priority* recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

WHO, 2021 [20].

World Health Organization (WHO)

Therapeutics and COVID-19: living guideline; WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021.3.

Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of drugs in the treatment of patients with COVID-19?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- 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

Recherche/Suchzeitraum:

- Living systematic review. Letzte Aktualisierung: 24.09.2021

LoE/GoR

- GRADE methodology

Recommendations for therapeutics

7.1 Casirivimab and imdevimab (neutralizing monoclonal antibodies)

For patients with non-severe COVID-19 (who do not meet criteria for severe or critical infection)

Conditional recommendation

New

We suggest treatment with casirivimab and imdevimab, conditional to those at highest risk of hospitalization.

- Whereas casirivimab and imdevimab achieves a substantial reduction in the relative risk of hospitalization, the absolute benefit will be trivial or unimportant in absolute terms for all but those at highest risk for which the intervention should be reserved.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with casirivimab and imdevimab.
- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with COVID-19, typical characteristics of people at highest risk include lack of vaccination, older people, or those with immunodeficiencies and/or chronic diseases (e.g. diabetes).

For patients with severe or critical COVID-19

Conditional recommendation

New

We suggest treatment with casirivimab and imdevimab, under the condition that the patient has seronegative status.

- *With benefits of casirivimab and imdevimab observed only in patients with seronegative status, clinicians will need to identify these patients by credible tests available at the point of care to appropriately apply this recommendation (see Evidence to Decision section).*
- *Treatment with casirivimab and imdevimab is in addition to the current standard of care, which includes corticosteroids and IL-6 receptor blockers.*

7.2. IL-6 receptor blockers

Recommended

New

We recommend treatment with IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) for patients with severe or critical COVID-19 infection.

Corticosteroids have previously been strongly recommended in patients with severe and critical COVID-19 (4), and we recommend patients meeting these severity criteria should now receive both corticosteroids and IL-6 receptor blockers.

7.3 Ivermectin (published 31 March 2021)

Only in research settings

We recommend not to use ivermectin in patients with COVID-19 except in the context of a clinical trial.

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

A recommendation to only use a drug in the setting of clinical trials is appropriate when there is very low certainty evidence and future research has a large potential for reducing uncertainty about the effects of the intervention and for doing so at reasonable cost.

7.4 Hydroxychloroquine (published 17 December 2020)

Recommendation against

We recommend against administering hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19.

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

7.5 Lopinavir/ritonavir (published 17 December 2020)

Recommendation against

We recommend against administering lopinavir/ritonavir for treatment of COVID-19.

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

7.6 Remdesivir (published 20 November 2020)

Conditional recommendation against

We suggest against administering remdesivir in addition to usual care.

Practical info

The GDG made a conditional recommendation against using remdesivir for treatment of hospitalized patients with COVID-19. If administration of remdesivir is considered, it should be noted that its use is contraindicated in those with liver (ALT > 5 times normal at baseline) or renal (eGFR < 30 mL/minute) dysfunction. To date, it can only be administered intravenously, and it has relatively limited availability.

7.7 Systemic corticosteroids (published 2 September 2020)

Patients with severe and critical COVID-19

Recommended

Updated evidence, no change in recommendation

We recommend systemic corticosteroids rather than no corticosteroids.

For patients with non-severe COVID-19 infection (absence of criteria for severe or critical infection)

Conditional recommendation against

Updated evidence, no change in recommendation

We suggest not to use corticosteroids.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021 [14].

COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19; version 14.0

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline is for health and care practitioners, and those involved in planning and delivering services. It provides guidance on managing COVID-19. The guideline makes recommendations about care in all settings for adults, children and young people with clinically diagnosed or laboratory-confirmed COVID-19.

- What investigations should be carried out, and when, to determine the appropriate management of COVID-19 and any complications?
- What is the clinical effectiveness and safety of pharmacological and non-pharmacological treatments for acute symptoms and complications of COVID-19?
- How should symptoms and complications be managed?
- How, and how often, should people with COVID-19 be followed up?
- What palliative and end-of-life strategies are effective for people with COVID-19?

Methodik

This guideline was developed using the methods and process in our interim process and methods for guidelines developed in response to health and social care emergencies.

We compiled a list of all recommendations in the COVID-19 rapid guidelines that were relevant to the scope of this guideline. These recommendations were added to the appropriate section in the draft structure of the new guideline. After NICE technical and clinical quality assurance

of this mapping work, the recommendations were transferred to the relevant part of the structure on the publishing platform MAGICapp.

After the initial mapping, the structure was refined. The NICE expert advisory panel identified gaps in coverage and any recommendations that should be changed. The panel were also asked whether any of the recommendations from the rapid guidelines could be removed, if no longer relevant, due to new emergent evidence or due to recommendations being context specific and therefore bound to a particular time in the pandemic. Any changes to recommendation content were based on the consensus view of the expert advisory panel.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz:
- 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- Living guideline: As there is a need for prompt guidance on therapeutics for managing COVID-19, NICE is collaborating with other guideline development teams to produce evidence reviews. NICE has reused data from the National Australian COVID-19 clinical evidence taskforce for some recommendations. At the time of publication (March 2021), no specific literature searches were carried out for the therapeutics section of the guideline.
- The use of evidence provided by the National Australian COVID-19 clinical evidence taskforce is achieved through the sharing of RevMan files, which the NICE team use to populate the evidence summary section and GRADE profiles for a review.
- Letzte Aktualisierung: 28.10.2021

LoE/GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

This guideline covers the management of COVID-19 for children, young people and adults in all care settings. It brings together our existing recommendations on managing COVID- 19 so that healthcare staff and those planning and delivering services can find and use them more easily. The guideline includes new recommendations on therapeutics, and we will update the guideline further as new evidence emerges.

7 Therapeutics for COVID-19

7.1 Corticosteroids

Strong recommendation

Offer dexamethasone, or either hydrocortisone or prednisolone when dexamethasone cannot be used or is unavailable, to people with COVID-19 who:

- need supplemental oxygen to meet their prescribed oxygen saturation levels or

- have a level of hypoxia that needs supplemental oxygen but who are unable to have or tolerate it.

Continue corticosteroids for up to 10 days unless there is a clear indication to stop early, which includes discharge from hospital or a hospital-supervised virtual COVID ward.

Being on a hospital-supervised virtual COVID ward is not classed as being discharged from hospital.

Dosage in adults

Dexamethasone

- 6 mg orally once a day for 10 days (three 2 mg tablets or 15 ml of 2 mg/5 ml oral solution) or
- 6 mg intravenously once a day for 10 days (1.8 ml of 3.3 mg/ml ampoules [5.94 mg])

For people able to swallow and in whom there are no significant concerns about enteral absorption, prescribe tablets. Only use intravenous administration when tablets or oral solutions are inappropriate or unavailable.

Suitable alternatives

Prednisolone Prednisolone: 40 mg orally once a day for 10 days

Hydrocortisone Hydrocortisone: 50 mg intravenously every 8 hours for 10 days (0.5 ml of 100 mg/ml solution; powder for solution for injection or infusion is also available); this may be continued for up to 28 days for people with septic shock.

Conditional recommendation against

Do not routinely use corticosteroids to treat COVID-19 in people who do not need supplemental oxygen, unless there is another medical indication to do so.

7.2 Casirivimab and imdevimab - hospital use

Recommendation

Offer a combination of casirivimab and imdevimab to people aged 12 and over in hospital with COVID-19 who have no detectable SARS-CoV-2 antibodies (seronegative).

The criteria for accessing casirivimab and imdevimab in the UK, and dosage to be used, are outlined in NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy on casirivimab and imdevimab for patients hospitalised due to COVID-19 (aged 12 years and above), published in September 2021. The policy states that patients must meet all of the eligibility criteria and none of the exclusion criteria to be given casirivimab and imdevimab.

Not recommended

Do not offer a combination of casirivimab and imdevimab to people aged 12 and over in hospital with COVID-19:

- who have detectable SARS-CoV-2 antibodies (seropositive), or
- whose serostatus is unknown.

7.3 Remdesivir

Definitions

Invasive mechanical ventilation: any method of controlled ventilation delivered through a translaryngeal or tracheostomy tube, or other methods as defined by the [Intensive Care National Audit & Research Centre definition of 'advanced respiratory support'](#).

Low-flow oxygen supplementation: oxygen delivered by a simple face mask or nasal canula at a flow rate usually up to 15 litres/min.

Conditional recommendation

Consider remdesivir for up to 5 days for COVID-19 pneumonia in adults, and young people 12 years and over weighing 40 kg or more, in hospital and needing low-flow supplemental oxygen.

The criteria for accessing remdesivir in the UK are outlined in NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy on remdesivir for patients hospitalised with COVID-19 (adults and children 12 years and older), which was updated in June 2021 to include eligibility criteria for remdesivir in people who are significantly immunocompromised.

For remdesivir use in pregnancy, follow the Royal College of Obstetrics and Gynaecology guidance on coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy.

The marketing authorisation for remdesivir for COVID-19 does not include children under 12 years or weighing less than 40 kg.

Only in research settings

Do not use remdesivir for COVID-19 pneumonia in adults, young people and children who are in hospital and on high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation, except as part of a clinical trial.

7.4 Tocilizumab

Definition

Invasive mechanical ventilation: any method of controlled ventilation delivered through a translaryngeal or tracheostomy tube, or other methods as defined by the [Intensive Care National Audit & Research Centre definition of 'advanced respiratory support'](#).

Strong recommendation

Offer tocilizumab to adults in hospital with COVID-19 if all of the following apply:

- they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids
- they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission
- there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by tocilizumab.

And they:

- need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or
- are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.

In October 2021, the marketing authorisations for tocilizumab do not cover use in COVID-19. See NICE's information on prescribing medicines for more about off-label and unlicensed use

of medicines. The recommended dosage for tocilizumab is a single dose of 8 mg/kg by intravenous infusion. The total dose should not exceed 800 mg.

Only in research settings

Consider tocilizumab for children and young people who have severe COVID-19 or paediatric inflammatory multisystem syndrome only if they are 1 year and over, and only in the context of a clinical trial.

7.5 Sarilumab

Conditional recommendation

Consider sarilumab for adults in hospital with COVID-19 if tocilizumab cannot be used or is unavailable. Use the same eligibility criteria as those for tocilizumab. That is, if all of the following apply:

- they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids
- they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission
- there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by sarilumab.

And they:

- need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or
- are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.

In October 2021, the marketing authorisations for sarilumab do not cover use in COVID-19. The recommended dosage for sarilumab is a single dose of 400 mg by intravenous infusion.

7.6 Low molecular weight heparins

For recommendations on the therapeutic use of low molecular weight heparins, see the section on venous thromboembolism (VTE) prophylaxis.

7.7 Vitamin D supplementation

For recommendations on vitamin D, see the NICE COVID-19 rapid guideline on vitamin D.

7.8 Antibiotics

Antibiotics should not be used for preventing or treating COVID-19 unless there is clinical suspicion of additional bacterial co-infection. See the section on suspected or confirmed co-infection.

See also the recommendations on azithromycin and doxycycline in the section on therapeutics for COVID-19.

7.9 Azithromycin

Not recommended

Do not use azithromycin to treat COVID-19.

7.10 Colchicine

Not recommended

Do not offer colchicine to people in hospital to treat COVID-19.

NICE is aware that there is newly published evidence on colchicine from the RECOVERY trial and this is being reviewed.

Only in research settings

Only use colchicine to treat COVID-19 in community settings as part of a clinical trial.

7.11 Doxycycline

Not recommended

Do not use doxycycline to treat COVID-19 in the community.

8.3 Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis

Definitions

Invasive mechanical ventilation: any method of controlled ventilation delivered through a translaryngeal or tracheostomy tube, or other methods as defined by the [Intensive Care National Audit & Research Centre definition of 'advanced respiratory support'](#).

Hospital-led acute care in the community: a setting in which people who would otherwise be admitted to hospital have acute medical care provided by members of the hospital team, often working with the person's GP team. They include hospital at home services and COVID-19 virtual wards.

Standard prophylactic dose: the prophylactic dose of a low molecular weight heparin (LMWH), as listed in the medicine's summary of product characteristics, for medical patients.

Intermediate dose: double the standard prophylactic dose of an LMWH for medical patients.

Treatment dose: the licensed dose of anticoagulation used to treat confirmed VTE.

8.3.1 In hospital

Consensus recommendation

For young people and adults with COVID-19 that is being managed in hospital, assess the risk of bleeding as soon as possible after admission or by the time of the first consultant review. Use a risk assessment tool published by a national UK body, professional network or peer-reviewed journal.

Recommended

Offer a standard prophylactic dose of a low molecular weight heparin as soon as possible, and within 14 hours of admission, to young people and adults with COVID-19 who need low-flow or high-flow oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation, and who do not have an increased bleeding risk.

Treatment should be continued for a minimum of 7 days, including after discharge.

Conditional recommendation

Consider a treatment dose of a low molecular weight heparin (LMWH) for young people and adults with COVID-19 who need low-flow oxygen and who do not have an increased bleeding risk.

Treatment should be continued for 14 days or until discharge, whichever is sooner. Dose reduction may be needed to respond to any changes in a person's clinical circumstances.

For people with COVID-19 who do not need low-flow oxygen, follow the recommendations in NICE's guideline on venous thromboembolism in over 16s.

In August 2021, using a treatment dose of a LMWH outside the treatment of confirmed VTE was an off-label use of parenteral anticoagulants. See NICE's information on prescribing medicines.

Only in research settings

Only offer an intermediate or treatment dose of a low molecular weight heparin to young people and adults with COVID-19 who are receiving high-flow oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation as part of a clinical trial.

Consensus recommendation

Do not base prophylactic dosing of heparin on levels of D-dimer.

Consensus recommendation

For people at extremes of body weight or with impaired renal function, consider adjusting the dose of low molecular weight heparins in line with the summary of product characteristics and locally agreed protocols.

Consensus recommendation

For people who cannot have low molecular weight heparins (LMWHs), use fondaparinux sodium or unfractionated heparin (UFH).

In August 2021, LMWHs and fondaparinux sodium were off label for people under 18 years.

Consensus recommendation

For people who are already having anticoagulation treatment for another condition when admitted to hospital:

- continue their current treatment dose of anticoagulant unless contraindicated by a change in clinical circumstances
- consider switching to a low molecular weight heparin (LMWH) if their current anticoagulant is not an LMWH and their clinical condition is deteriorating.

Consensus recommendation

If a person's clinical condition changes, assess the risk of VTE, reassess bleeding risk and review VTE prophylaxis.

Consensus recommendation

Organisations should collect and regularly review information on bleeding and other adverse events in people with COVID-19 having treatment or intermediate doses of pharmacological VTE prophylaxis.

Consensus recommendation

Ensure that people who will be completing pharmacological VTE prophylaxis after discharge are able to use it correctly or have arrangements made for someone to help them.

8.3.2 In hospital-led acute care in the community

Consensus recommendation

For people with COVID-19 managed in hospital-led acute care in the community settings:

- assess the risks of VTE and bleeding
- consider pharmacological prophylaxis if the risk of VTE outweighs the risk of bleeding.

Chalmers JD et al., 2021 [5].

European Respiratory Society and endorsed by the Chinese Thoracic Society

Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline

Zielsetzung/Fragestellung

The objective of these guidelines is to provide evidence-based recommendations, primarily related to the management of hospitalised adults with COVID-19. This guideline does not address in detail the management of COVID-19 in the community, as the majority of evidence obtained relates to hospitalised patients. In addition, management in children is not addressed. A guideline cannot address the full complexity of a disease; hence, all recommendations should be interpreted considering the clinical circumstances and patients' perceptions, values and preferences.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: This work was funded by the European Respiratory Society.;

- 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:

The PubMed platform was used to search MEDLINE. EMBASE, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and CDC were also searched. The cut-off date for literature searches was 31 October 2020, with updates performed to identify key studies in November 2020 and again in February 2021.

LoE/GoR

- The panel selected outcomes of interest for each clinical question a priori, based on their relative importance to adult patients with COVID-19 and to clinical decision making (supplementary material).
- The importance of outcomes was rated on a 9-point scale (ranging from “not important” to “critical”) and only outcomes rated as important or critical for clinical decision making were included in the evidence tables.
- We followed the GRADE approach to assess the confidence in the evidence (quality) and the degree of recommendations. The GRADE methodology was used to rate the body of evidence at the outcome level rather than the study level, with assessment of risk of bias at study level performed as described [41]. One recommendation (on ventilatory support) was addressed using a narrative format due to the lack of homogeneous literature.
- The quality of evidence was rated on four levels (high, moderate, low or very low) based on the GRADE methodology [39].

- the panel formulated the clinical recommendations and decided on their strength by consensus, or, if required, by voting. Following the GRADE approach, strong recommendations are worded as “we recommend”, while conditional recommendations are worded as “we suggest”.

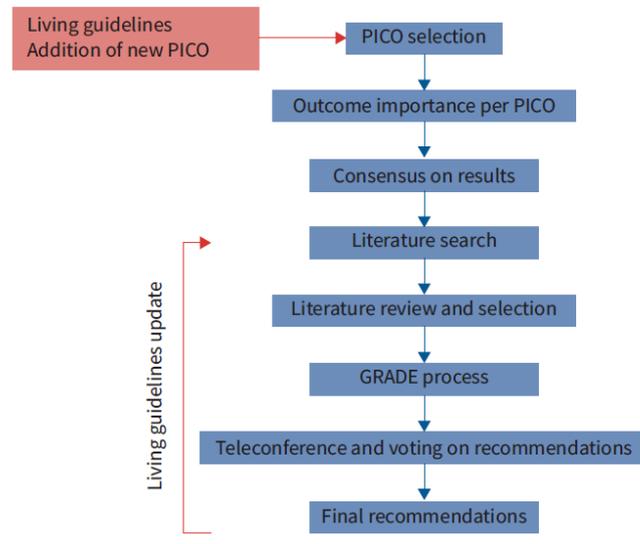


FIGURE 1 Process of guideline development. PICO: population, intervention, comparator, outcome.

Sonstige methodische Hinweise

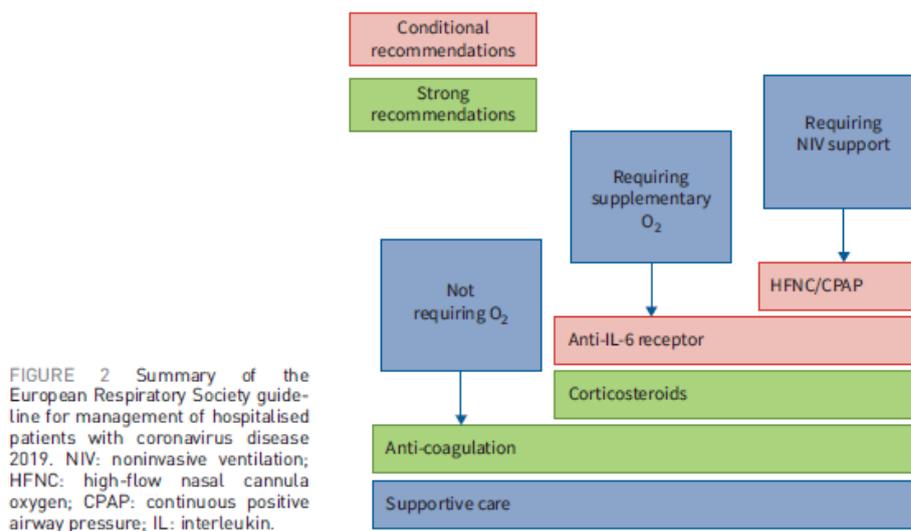
This is a living guideline with the panel continuously reviewing new evidence as it arises. Recommendations for additional therapies not addressed in this guideline such as convalescent plasma, monoclonal antibodies directed against SARS-CoV-2 and other therapies will be added in future versions, along with updates on the therapies already reviewed once new data are available.

Empfehlungen

TABLE 2 Summary of recommendations in this guideline

Therapy	Recommendations	Strength of recommendation	Quality of Evidence
Corticosteroids	1) The panel recommends offering treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring oxygen, noninvasive ventilation or invasive mechanical ventilation	Strong	Moderate
	2) The panel recommends NOT to offer treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring hospitalisation but not requiring supplementary oxygen or ventilatory support	Strong	Moderate
IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody	3) The panel suggests offering IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to hospitalised patients with COVID-19 requiring oxygen or ventilatory support	Conditional	Low
	4) The panel suggests NOT to offer IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody to patients not requiring supplementary oxygen	Conditional	Low
Hydroxychloroquine	5) The panel recommends NOT to offer hydroxychloroquine to patients with COVID-19, including hospitalised patients and outpatients	Strong	Moderate
Azithromycin	6) The panel suggests NOT to offer azithromycin to hospitalised patients with COVID-19 in the absence of bacterial infection	Conditional	Very low
Azithromycin and hydroxychloroquine	7) The panel suggests NOT to offer hydroxychloroquine and azithromycin in combination to patients with COVID-19	Conditional	Moderate
Colchicine	8) The panel suggests NOT to offer colchicine for hospitalised patients with COVID-19	Conditional	Very Low
Lopinavir-ritonavir	9) The panel recommends NOT to offer lopinavir-ritonavir to hospitalised patients with COVID-19	Strong	Low
Remdesivir	10) No recommendation is made regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation	None	Moderate
	11) The panel suggests not to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 infection who require invasive mechanical ventilation	Conditional	Moderate
Interferon-β	12) The panel suggests NOT to offer interferon-β to hospitalised patients with COVID-19	Conditional	Very low
Anticoagulation	13) The panel recommends offering a form of anticoagulation to hospitalised patients with COVID-19	Strong	Very low
Noninvasive ventilatory support	14) We suggest HFNC or noninvasive CPAP delivered through either a helmet or a facemask for patients with COVID-19 and hypoxaemic acute respiratory failure without an immediate indication for invasive mechanical ventilation	Conditional	Very low

In the document, high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC) is integrated in the term "noninvasive ventilatory support". IL: interleukin; COVID-19: coronavirus disease 2019; CPAP: continuous positive airway pressure.



Hintergrundinformationen:

PICO 2: In patients hospitalised with COVID-19, should IL-6 receptor antagonist monoclonal antibodies be used versus usual care (placebo or background therapy)?

Notes: 1) All patients eligible for IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody treatment should have already received or should be receiving treatment with corticosteroids, unless contraindicated. 2) The patients most likely to benefit are: those in the first 24 h after receiving noninvasive or invasive ventilatory support; and those receiving supplementary oxygen and who are progressing despite corticosteroid treatment, or who are considered at high risk of future requirement for ventilatory support.

PICO 8: In patients hospitalised with COVID-19 should remdesivir be used versus standard of care (defined as no treatment, placebo or background therapy according to local practice)?

Recommendation

The panel makes **no recommendation** regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation (no recommendation, moderate quality of evidence).

The panel suggests NOT to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 who require invasive mechanical ventilation (conditional recommendation, moderate quality of evidence).

Summary of evidence

Remdesivir is an inhibitor of the viral RNA-dependent RNA polymerase. It has proven effective in vitro against SARS-CoV-1, MERS-CoV and SARS-CoV-2 [93, 94]. A reduction in time to recovery and length of hospital stay was demonstrated for remdesivir in one trial (ACTT1) [95]. This trial randomised 1062 patients (541 to remdesivir and 521 to placebo) [95]. The primary outcome of recovery time was reduced from 15 days to 10 days (rate ratio for recovery 1.29, 95% CI 1.12–1.48; $p < 0.001$). Length of hospital stay was also reduced from a median of 17 days to 12 days, and other secondary endpoints showed positive benefits [95]. In contrast, no clinical benefits were demonstrated in the other trials, including the large SOLIDARITY trial, which found no evidence of a mortality benefit. The SOLIDARITY analysis of remdesivir included 2743 receiving active treatment and 2708 controls. Mortality was not impacted, with a rate ratio of 0.95 (95% CI 0.81–1.11; $p = 0.50$) [30]. The SOLIDARITY group also included an updated meta-analysis of existing trials including ACTT1, SOLIDARITY and additional trials that randomised patients 2:1, and concluded there was no mortality benefit of remdesivir (RR 0.91, 95% CI 0.79–1.05) [30]. Our review identified very similar results with an odds ratio for mortality of 0.92 (95% CI 0.79–1.07) with no increase in adverse events (OR 1.05, 95% CI 0.71–1.55) from three studies.

In ACTT1, no benefit on the primary outcome of clinical recovery (recovery rate ratio 0.98, 95% CI 0.70–1.36) was observed in patients who started remdesivir when they were already on mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation [95]. If treatment is given it should be given for 5 days based on evidence that this is at least as effective as 10 days administration [96]. Liver function tests should be checked prior to administration of remdesivir and checked while patients are on treatment, remdesivir should not be prescribed in patients with severe renal dysfunction ($\text{GFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$).

Justification of the recommendation

The panel considers that time to recovery and length of hospital stay are relevant clinical endpoints in the absence of a mortality benefit of remdesivir. Nevertheless, these benefits have been demonstrated in only one randomised trial. The reported benefits are regarded by the panel as modest. The lack of significant adverse effects means that the balance of benefit versus risk was considered marginally in favour of the intervention by some members of the panel but not by others. The panel discussed this topic extensively, and voted on the final recommendation resulting in no majority favouring a recommendation for or a recommendation against remdesivir use. The panel therefore makes **no recommendation** regarding remdesivir in patients not requiring invasive mechanical ventilation. In GRADE methodology this is referred to as a **condition recommendation for the intervention OR the alternative**. This recommendation does not indicate that clinicians should use remdesivir routinely or that clinicians should avoid use of remdesivir in all cases. Rather it indicates that the balance of risks and benefits is uncertain and its use by patients should ideally be in the context of a randomised clinical study, or where patients have been fully informed of the risks and benefits.

Subgroup effects were observed with no benefit on the primary outcome evident in patients requiring invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation. As this outcome is the main benefit supporting any use of remdesivir, the panel considers it appropriate to make a subgroup recommendation against remdesivir use in these patients where clear absence of benefit has been demonstrated. Availability and cost are important considerations for some healthcare systems.

Basetti M et al., 2021 [4].

Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP)

Clinical management of adult patients with COVID-19 outside intensive care units

Zielsetzung/Fragestellung

For this reason, the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP) jointly developed the current guidelines for the therapeutic management of patients with COVID-19. The current document is relevant to patients not requiring (or still not requiring) admission to intensive care unit (ICU).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: kein Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- 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: A further update of the literature search will be performed in November 2021.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ten different systematic reviews of the literature, one for each question.
- The initial search period was from inception of January 2020 to 30 November 2020, with two subsequent updates to 31 January 2021 and 30 April 2021.

LoE/GoR

- GRADE
- For observational studies, the risk of bias was assessed by means of the Newcastle–Ottawa Scale, whereas for RCTs the risk of bias was assessed by means of the Effective Practice and Organization of Care guidelines

Recommendation

Table 1 Summary of questions and recommendations

Question	Recommendations
Question 1	<p><i>When should a patient with COVID-19 be hospitalized?</i></p> <p>Pending further evidence, it might be prudent not to base the decision to hospitalize or not patients with COVID-19 only on prognostic scores—<i>weak recommendation, very low certainty of evidence</i></p> <p>Hospitalization should be considered in patients with at least one of the following: low oxygen saturation on room air $\leq 92\%$ at rest or partial pressure of oxygen < 60 mmHg at arterial blood gas analysis*; respiratory rate > 30 breaths /min; new onset of dyspnea at rest or during speaking; reduction of oxygen saturation on room air below 90% during walking test; high value of prognostic scores; presence of anuria, confusion, hypotension, cyanosis, and/or other medical conditions requiring hospitalization per se—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>*This does not strictly apply to patients with chronic obstructive pulmonary disease or other chronic respiratory disease, in whom similar values may be well tolerated, but who nonetheless need a careful personalized evaluation for hospitalization considering the presence of a baseline respiratory disease besides COVID-19</p>
Question 2	<p><i>Which drugs should be administered to outpatients with COVID-19?</i></p> <p>Based on available results from RCTs, we do not recommend the administration of hydroxychloroquine in outpatients with COVID-19—<i>strong recommendation, moderate certainty of evidence</i></p> <p>We do not recommend the use of corticosteroids in outpatients with COVID-19, unless needed for other medical reasons—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>In the absence of proven bacterial infections, the administration of antibiotics in outpatients with COVID-19 should be considered only as empirical treatment of highly suspected bacterial co-infection or superinfections—<i>weak recommendation, very low certainty of evidence (for azithromycin); best practice recommendation for other antibiotics (based on expert opinion only)</i></p> <p>At the present time, antivirals should not be administered in outpatients with COVID-19 outside RCTs—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>The use of neutralizing monoclonal antibodies may be considered in outpatients with COVID-19 with mild/moderate diseases at risk of progression and within at most 10 days after symptoms onset—<i>weak recommendation, low certainty of evidence</i></p> <p>Of note, there was some agreement across the panel regarding the possibility to consider colchicine for the treatment of selected subgroups of outpatients with COVID-19, provided the favorable results in patients with positive COVID-19 molecular test in the COLCORONA RCT are replicated in other studies [66]</p>

Question	Recommendations
Question 3	<p><i>Should anticoagulant agents be administered to inpatients with COVID-19?</i></p> <p>Unless contraindicated, we recommend prophylactic anticoagulation in hospitalized patients with COVID-19—<i>strong recommendation, low certainty of evidence</i></p> <p>Hospitalized patients with COVID-19 who were already under chronic anticoagulant therapy for well-defined indications, unless contraindicated, should continue anticoagulant treatment—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>Therapeutic anticoagulation may be considered in patients possibly at higher risk of thrombotic events (serum d-dimer levels > 2.0 $\mu\text{g/mL}$) or with high suspicion for thrombotic complications—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU</p>

Question 4 *Should systemic steroids be administered to inpatients with COVID-19?*

Unless contraindicated, we recommend the use of dexamethasone at the dosage of 6 mg/day for 10 days in inpatients with COVID-19 requiring oxygen supplementation*—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Methylprednisolone at the dosage of 0.5 mg/kg twice daily for at least 5 days could be considered in inpatients with COVID-19 requiring oxygen supplementation and aged 60 years or older—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

*Equivalent dosages of other steroids may be considered if dexamethasone is not available (although this should be considered as best practice recommendation, taking also into account the indirectness of evidence for steroids other than dexamethasone)

Question 5 *Should antiviral agents be administered to inpatients with COVID-19?*

Lopinavir/ritonavir should not be administered to hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

Pending further results from large RCTs, administration of a 5-day course of remdesivir should be considered in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia requiring oxygen supplementation—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

Hydroxychloroquine should not be administered to hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

Other antiviral agents should not be administered for treating COVID-19 in hospitalized patients, unless they are administered within RCTs—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question	Recommendations
-----------------	------------------------

Question 6 *Should antibiotics be administered to inpatients with COVID-19?*

We recommend against the routine use of antibiotics in hospitalized patients with COVID-19 without proven bacterial infection—*strong recommendation, moderate certainty of evidence (for azithromycin); weak recommendation, very low certainty of evidence (for antibiotics in general)*

We recommend collection of respiratory specimens for culture or molecular detection of respiratory pathogens, blood cultures, and urinary antigens for *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella* spp. in hospitalized patients with COVID-19 and suspected bacterial pneumonia—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

Empirical antibiotic treatment of suspected bacterial pneumonia alongside proper diagnostic procedures, should be considered in patients with COVID-19 with evidence of consolidative radiological lesions—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

In the case of empirical antibiotic treatment, selection of agents to be administered should follow standard practice for the treatment of bacterial pneumonia—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU



Question 7 *Should neutralizing monoclonal antibodies and non-steroid immunomodulators be administered to inpatients with COVID-19?*

Pending further results from RCTs, we recommend against the administration of neutralizing monoclonal antibodies in hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

We recommend considering tocilizumab administration in hospitalized patients with COVID-19 not responding to steroid treatment, with oxygen saturation < 92% on room air (including those already on supplementary oxygen), and with increased inflammatory markers* in the absence of a proven or suspected bacterial or fungal infection**—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

Pending further results from RCTs, baricitinib may be considered in addition to remdesivir in patients requiring high-flow oxygen or non-invasive mechanical ventilation who are not under steroid treatment (e.g., in the presence of contraindications to steroid use)—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Pending further results from large RCTs, we recommend against administration of other non-steroid immunomodulatory agents outside RCTs—*weak recommendation, very low certainty of evidence (for anakinra)*; *best practice recommendation for other agents (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

*In the RECOVERY trial, serum C-reactive protein ≥ 75 mg/L

**Clinicians should be aware of the following: (i) the 75 mg/L cutoff is based on results of the RECOVERY RCT; (ii) other markers of inflammation may be considered on a case-by-case basis (best practice recommendation); (iii) another best practice recommendation is to avoid tocilizumab administration in patients with severe immunosuppression or in those with other contraindications to tocilizumab administration (low platelet count; risk of gastrointestinal perforation; increase of transaminases > 5 times the upper limit of normal)

Question 8 *Should convalescent plasma be administered to inpatients with COVID-19?*

Pending further results from RCTs, currently we do not support the administration of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19 outside RCTs—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Pending further results from RCTs, currently we do not support the administration of anti-COVID-19 hyperimmune immunoglobulin preparations in hospitalized patients with COVID-19 outside RCTs—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question 9 *Should CPAP/NIV be employed for treating inpatients with COVID-19 with acute hypoxemic respiratory failure?*

Unless contraindicated, non-invasive ventilatory support by means of NIV or CPAP is feasible and safe in patients with acute respiratory failure secondary to COVID-19, and should be considered for patients in whom standard oxygen supplementation is not or no longer sufficient and who do not require immediate intubation—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

CPAP delivery systems allowing for PEEP titration should be preferred, and PEEP should not exceed 10 cmH₂O—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question 10 *When can an improved patient with COVID-19 be discharged from an acute care hospital?*

Clinically stable patients with COVID-19 who no longer require isolation (or who can be isolated outside the hospital) should be discharged from acute care hospitals when oxygen supplementation is no longer required or with a maximum requirement of low-flow oxygen at 2 L/min through nasal cannula (with the exception of patients already under oxygen supplementation at home at baseline or patients requiring initiation of long-term oxygen therapy after discharge), in line with common practice with other types of non-contagious lower respiratory tract infections, and provided there are no complications or other reasons that require continuation of hospitalization—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

For patients with COVID-19 still requiring isolation but who could be discharged from a clinical standpoint, isolation outside the hospital (at home, in community facilities, or in long-term facilities, according to the specific need for non-acute care of any given patient) should be supported and made feasible for as many patients as possible—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

COVID-19 coronavirus disease 2019, CPAP continuous positive airway pressure, NIV non-invasive ventilation, PEEP positive end-expiratory pressure, RCTs randomized controlled trials

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2021) am 12.08.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees
2	MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees
4	(Covid* OR 2019ncov OR cov2 OR ncov19 OR sarscov* OR (ncov NEAR/3 2019) OR (ncov NEAR/3 19)):ti,ab,kw
5	(coronavir* OR (corona NEXT vir*) OR betacoronavir* OR (beta NEXT coronavir*) OR SARS*):ti,ab,kw
6	((cov*) NEAR/3 (novel OR new OR 2019 OR 19 OR infection* OR disease* OR wuhan OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
7	(wuhan AND (virus* OR viral OR viridae OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
8	("Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Severe Acute Respiratory Syndromes" OR "sudden acute respiratory syndrome" OR "severe acute respiratory infection" OR "severe acute respiratory infections" OR SARI):ti,ab,kw
9	{OR #1-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date Between Aug 2016 and Aug 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.08.2021

#	Suchfrage
1	COVID-19/therapy[MeSH Terms]
2	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp]
3	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
4	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
5	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
6	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
8	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR "severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti])
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

#	Suchfrage
10	(#9) AND (treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti] OR intervent*[ti] OR (standard*[ti] AND care[ti]) OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR "Antiviral Agents"[mj] OR immunotherap*[ti] OR Immunotherapy[mj])
11	#1 OR #2 OR #10
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] 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]))))))))
13	(#12) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.08.2021

#	Suchfrage
1	COVID-19/therapy[MeSH Terms]
2	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp]
3	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
4	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
5	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
6	(cov[ti] AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti]))
7	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
8	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR "severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti])
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti] OR intervent*[ti] OR (standard*[ti] AND care[ti]) OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR "Antiviral Agents"[mj] OR immunotherap*[ti] OR Immunotherapy[mj])
11	#1 OR #2 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp])
13	(#12) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Abeldaño Zuñiga RA, Coca SM, Abeldaño GF, González-Villoria RAM.** Clinical effectiveness of drugs in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:17534666211007214.
2. **Al-Abdouh A, Bizanti A, Barbarawi M, Jabri A, Kumar A, Fashanu OE, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials* 2021;101:106272.
3. **Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(8):Cd014962. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014962>.
4. **Bassetti M, Giacobbe DR, Bruzzi P, Barisione E, Centanni S, Castaldo N, et al.** Clinical management of adult patients with COVID-19 outside intensive care units: guidelines from the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Infect Dis Ther* 2021:1-49.
5. **Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al.** Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2021;57(4):2100048.
6. **De Crescenzo F, Amato L, Cruciani F, Moynihan LP, D'Alò GL, Vecchi S, et al.** Comparative effectiveness of pharmacological interventions for Covid-19: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:649472.
7. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte; S1-Leitlinie, Version 19 [online]. AWMF-Registernummer 053-054. 23.07.2021. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 03.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/054-054l_S1_Neues_CORONA_Virus_2021-08.pdf.
8. **Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI).** Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: Living Guideline; S3-Leitlinie, Version 6 [online]. AWMF-Registernummer 113-001LG. 05.10.2021. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 03.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf.
9. **Infectious Diseases Society of America (IDSA).** Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 5.5.0 [online]. 27.10.2021. Arlington (USA): IDSA; 2021. [Zugriff: 03.11.2021]. URL: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v5.5.0.pdf>.
10. **Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al.** Interventions for treatment of COVID-19: second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS One* 2021;16(3):e0248132.

11. **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):663-672.
12. **Ma S, Xu C, Liu S, Sun X, Li R, Mao M, et al.** Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):83.
13. **National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 45.1 [online]. 03.11.2021. Melbourne (AUS): National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2021. [Zugriff: 03.11.2021]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/3582be9b-0599-47aa-abe8-7c9018cf8c1f/published_guideline_5739-45_1.pdf.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19; version 14.0 [online]. 28.10.2021. London (GBR): NICE; 2021. [Zugriff: 03.11.2021]. (NICE guideline; Band 191). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>.
15. **Okoli GN, Rabbani R, Copstein L, Al-Juboori A, Askin N, Abou-Setta AM.** Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis (Lond)* 2021;53(9):691-699.
16. **Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, Kuzovlev A, Likhvantsev V, Hajjar LA, et al.** Corticosteroids for patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with different disease severity: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;35(2):578-584.
17. **Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, et al.** Corticosteroid therapy for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(20):e25719.
18. **Singh S, Khera D, Chugh A, Khera PS, Chugh VK.** Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(6):e048416.
19. **Welte T, Ambrose LJ, Sibbring GC, Sheikh S, Müllerová H, Sabir I.** Current evidence for COVID-19 therapies: a systematic literature review. *Eur Respir Rev* 2021;30(159).
20. **World Health Organization (WHO).** Therapeutics and COVID-19: living guideline; WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021.3 [online]. 24.09.2021. Genf (SUI): WHO; 2021. [Zugriff: 03.11.2021]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1373042/retrieve>.

Anhang

Ansems K et al., Jahr [3].

Abbildung 2: Ergebnisse RoB2 tool

RISK OF BIAS

Legend:  Low risk of bias  High risk of bias  Some concerns

Risk of bias for analysis 1.1 All-cause mortality at up to day 28

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from Intended Interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Beigel 2020						
Spinner 2020						
Wang 2020						
WHO Solidarity Trial Consortium 2021						

Risk of bias for analysis 1.2 All-cause mortality at hospital discharge

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from Intended Interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
WHO Solidarity Trial Consortium 2021						

Risk of bias for analysis 1.3 All-cause mortality (time-to-event)

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Beigel 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WHO Solidarity Trial Consortium 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Risk of bias for analysis 1.4 Worsening of clinical status: new need for mechanical ventilation

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Subgroup 1.4.1 WHO 6 to 9 at day 28 (\pm 1 day), if \leq5 at baseline						
Beigel 2020	✓	✓	⚠	✓	✓	⚠
Spinner 2020	✓	✓	⚠	✗	✓	✗
WHO Solidarity Trial Consortium 2021	✓	✓	⚠	✓	⚠	⚠

Risk of bias for analysis 1.5 Worsening of clinical status: new need for invasive mechanical ventilation

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Subgroup 1.5.1 WHO 7 to 9 at day 28 (\pm 1 day), if \leq6 at baseline						
Beigel 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Spinner 2020	✓	✓	✓	✗	✓	✗

Risk of bias for analysis 1.6 Worsening of clinical status: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Subgroup 1.6.1 WHO= 6 at day 29, if ≤5 at baseline						
Beigel 2020	✓	✓	⚠	✓	✓	⚠

Risk of bias for analysis 1.7 Worsening of clinical status: new need for oxygen by mask or nasal prongs

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Subgroup 1.7.1 WHO= 5 at day 29, if ≤ 4 at baseline						
Beigel 2020	✓	✓	⚠	✓	✓	⚠

Risk of bias for analysis 1.8 Viral clearance

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Subgroup 1.8.1 Viral clearance at baseline						
Wang 2020	⚠	✓	✗	✓	✗	✗
Subgroup 1.8.2 Viral clearance at day 3						
Wang 2020	⚠	✓	✗	✓	✗	✗
Subgroup 1.8.3 Viral clearance at day 7						
Wang 2020	⚠	✓	✗	✓	✗	✗
Subgroup 1.8.4 Viral clearance at day 14						
Wang 2020	⚠	✓	✗	✓	✗	✗

Risk of bias for analysis 1.9 Serious adverse events

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Bias			Overall
			Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Beigel 2020	✓	⚠	⚠	✓	✓	⚠
Spinner 2020	✓	✓	⚠	✓	✓	⚠
Wang 2020	⚠	✓	⚠	✓	✓	⚠

Risk of bias for analysis 1.10 Adverse events, any grade

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Bias			Overall
			Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Beigel 2020	✓	⚠	⚠	✓	✓	⚠
Spinner 2020	✓	✓	⚠	⚠	✓	⚠
Wang 2020	⚠	✓	⚠	✓	✓	⚠

Risk of bias for analysis 1.11 Adverse events, grade 3 to 4

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Bias			Overall
			Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Beigel 2020	✓	⚠	⚠	✓	✓	⚠
Spinner 2020	✓	✓	⚠	✓	⚠	⚠
Wang 2020	⚠	✓	⚠	✓	✓	⚠

Risk of bias for analysis 2.1 All-cause mortality at up to day 28

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Subgroup 2.1.1 Age <50 years						
WHO Solidarity Trial Consortium 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Subgroup 2.1.2 Age 50 to 69 years						
WHO Solidarity Trial Consortium 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Subgroup 2.1.3 Age >69 years						
WHO Solidarity Trial Consortium 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Risk of bias for analysis 3.1 All-cause mortality at up to day 28

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Subgroup 3.1.1 ≤ 10 days of symptom onset						
Wang 2020	⚠	✓	✓	✓	✓	⚠
Subgroup 3.1.2 > 10 days of symptom onset						
Wang 2020	⚠	✓	✓	✓	✓	⚠

Risk of bias for analysis 4.1 All-cause mortality at up to day 28

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Subgroup 4.1.1 No oxygen at baseline						

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Beigel 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Spinner 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WHO Solidarity Trial Consortium 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Subgroup 4.1.2 Low-flow oxygen at baseline						
Beigel 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Subgroup 4.1.3 Mechanical ventilation at baseline						
Beigel 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WHO Solidarity Trial Consortium 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Risk of bias for analysis 5.1 All-cause mortality at up to day 28

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Subgroup 5.1.1 5-day remdesivir						
Spinner 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Subgroup 5.1.2 10-day remdesivir						
Spinner 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓