

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low-Flow-Sauerstofftherapie [LFO] oder High-Flow-Sauerstofftherapie [HFO] oder eine andere nicht invasive Beatmung [NIV] zu Therapiebeginn).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir

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

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

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

#### Studienpool

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

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

## **Studiendesign**

### ***ACTT-1***

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

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

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

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

### ***CAP-2***

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

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

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

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

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

### **GS5774-A**

Bei der Studie GS5774-A handelt es sich um eine 3-armige, offene, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie in der die Patientinnen und Patienten entweder über 5 Tage oder über 10 Tage mit Remdesivir behandelt wurden oder ausschließlich eine COVID-19-Standardtherapie erhielten. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit SpO<sub>2</sub> > 94 % bei Raumluft und einem radiologischen Nachweis einer Lungeninfiltration. Die Patientinnen und Patienten durften nicht mechanisch beatmet werden.

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

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

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

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

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

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

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

### ***Relevante Teilpopulationen und Betrachtung nach Beatmungsstatus***

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

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

### **Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit**

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

### ***Ergebnissicherheit für qualitative Zusammenfassung***

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

### ***Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit***

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

### **Ergebnisse**

#### ***Qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse und Aussagesicherheit***

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

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben*

##### LFO

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

##### HFO / NIV

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

#### ***Morbidität***

##### *Erholung*

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

### LFO

#### ▪ Tag 14 / 15

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

#### ▪ Studienende

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

### HFO / NIV

#### ▪ Tag 14 / 15 und Studienende

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### ***Nebenwirkungen***

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

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

#### ***Teilpopulation LFO***

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

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

#### ***Teilpopulation HFO / NIV***

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

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

#### ***Hinweis zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Jugendliche***

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

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

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

Tabelle 3: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert		
Patientinnen und Patienten mit LFO zu Therapiebeginn	Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes	Erwachsene: ▪ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>b</sup>
		Jugendliche: ▪ Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. In den zur Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A lag das mediane Alter der Patientinnen und Patienten zwischen 52 und 68 Jahren.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFO: High-Flow-Sauerstofftherapie; LFO: Low-Flow-Sauerstofftherapie; NIV: nicht invasive Beatmung</p>		

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