

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 18.01.2022 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, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. 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.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. 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 Patientinnen und Patienten sind daher 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 Patientinnen und Patienten 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.</p> <p>e. Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, 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.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>	

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.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wird die Studie GS9012 herangezogen.

Studiendesign

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. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) Infektion eingeschlossen, die entweder mittels Polymerase-Kettenreaktion(PCR)-Test oder Antigentest ≤ 4 Tage vor dem Screening nachgewiesen wurde. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durfte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr notwendig oder zu erwarten sein. Weiterhin mussten die COVID-19-Erkrankten mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sein. Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Hospitalisierung (definiert als Akutversorgung ≥ 24 Stunden) aufgrund von COVID-19 sowie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hospitalisierte Patientinnen und Patienten waren aus der Studie ausgeschlossen. Dementsprechend wurde in der Studie ausschließlich die ambulante Behandlung mit Remdesivir untersucht. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, aus der Studie ausgeschlossen. Demzufolge wurden in der Studie GS9012 ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz betrachtet.

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 Behandlung mit Remdesivir erfolgte für den überwiegenden Teil der Interventionsgruppe gemäß Fachinformation.

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.

Primäre Endpunkte der Studie sind der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aufgrund jeglicher Ursache bis Tag 28 sowie unerwünschte Ereignisse (UEs). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität. Die Endpunkte sollten bis Tag 28 beobachtet werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Bei einer leicht bis moderat symptomatischen COVID-19-Erkrankung sind in der Regel keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher 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 Patientinnen und Patienten sind weitere sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) einzubeziehen. Gemäß G-BA ist zudem die klinische Bedeutung der monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell nicht beurteilbar.

Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie GS9012 stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zwar liegen gemäß Leitlinie auch Empfehlungen zu spezifischen antiviralen Substanzen für die Frühphase der COVID-19-Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor, die in der Studie nicht erlaubt waren. Allerdings wird diesen Therapieoptionen gemäß Leitlinien lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Verlauf der Pandemie insbesondere mit der Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-CoV-2 durch Impfungen und vorangegangene Virusexpositionen sowie dem Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität stetig verändert. Dass spezifische antivirale Substanzen in der Studie GS9012 nicht erlaubt waren, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher insgesamt ohne Konsequenz.

Einschränkungen der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie bereits beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 aus der Studie GS9012 ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits einen Impfschutz auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung reduziert. Die Impfung führt zudem zu einer veränderten Immunantwort der Patientinnen und Patienten. Daher ist ein Evidenztransfer der vorliegenden Daten auf Geimpfte ohne zusätzliche Studien bei Geimpften nicht sinnvoll. Somit sind auf Basis der Studie ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für ungeimpfte Patientinnen und Patienten möglich.

Darüber hinaus bleibt auf Basis der Angaben im Dossier unklar, mit welcher Virusvariante die eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten infiziert waren. Gemäß Angaben im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) war keiner der

eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, für die eine Genotypisierung vorlag, mit der Virusvariante Delta infiziert. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreitete Virusvariante Omikron lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung ebenfalls noch nicht vor. Das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung kann sich je nach Virusvariante, mit der die Patientinnen und Patienten infiziert sind, unterscheiden. So ist nach aktuellen Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) der erneute Anstieg der Hospitalisierungen während der Omikron-Welle im Verhältnis zu den Gesamtfallzahlen deutlich schwächer als während der ersten 4 COVID-19-Wellen. Dies wird neben der Wirksamkeit der Impfung auch auf die grundsätzlich geringere Krankheitsschwere bei Infektionen durch die Omikron-Variante zurückgeführt. Darüber hinaus ist unabhängig von der Frage, wie hoch das Risiko für eine Hospitalisierung bei Infektion mit einem Virus der Omikron-Variante im Vergleich zur Alpha- oder Delta-Variante ist, zunächst unklar, ob Remdesivir die Virusreplikation bei einer Infektion mit der Omikron-Variante in ähnlichem Ausmaß hemmen kann wie gegenüber der bzw. den in der Studie untersuchten Varianten. Der pU verweist hierzu auf erste Laborergebnisse, die zeigen, dass Remdesivir auch gegen die Omikron-Variante aktiv sei. Dies zeigt sich auch in den kürzlich publizierten Daten einer belgischen Arbeitsgruppe. Prinzipiell sind zudem Resistenzbildungen gegenüber Remdesivir denkbar und in Einzelfällen auch beschrieben. Allerdings liegen trotz der weltweit hohen Anzahl an Omikron-Infektionen für diese Variante noch keine Resistenzberichte vor.

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.

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.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie GS9012 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird mit Ausnahme der Endpunkte SUEs und schwere UEs als niedrig eingestuft.

Für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 sind auf Basis der vorliegenden Daten der Studie GS9012 keine Aussagen möglich. Die nachfolgende

Einschätzung zur Aussagesicherheit bezieht sich daher ausschließlich auf die in die Studie eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten.

Für ungeimpfte Patientinnen und Patienten werden die Ergebnisse der Studie GS9012 auf die aktuelle Situation übertragen. Allerdings bestehen wie oben beschrieben Unterschiede zwischen der Studienpopulation bei den zum jeweiligen Zeitpunkt vorherrschenden Virusvarianten wie auch dem Serostatus.

Aus diesem Grund lässt sich das Ausmaß, beispielsweise für einen Zusatznutzen, für Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht quantifizieren. Auf Basis der verfügbaren Informationen können für SUEs und schwere UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Remdesivir. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache

Für den Endpunkt Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt

für einen höheren oder geringeren Schaden von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, 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:

In der Gesamtschau zeigt sich für die Studienpopulation ein positiver Effekt von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19.

Wie oben beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für ungeimpfte Patientinnen und Patienten. Für geimpfte Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor und ein Evidenztransfer ist aufgrund der beschriebenen Unterschiede bei der Immunantwort in Abhängigkeit vom Impfstatus nicht möglich.

Für ungeimpfte Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 3: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ geimpfte Patientinnen und Patienten^f: Zusatznutzen nicht belegt ▪ ungeimpfte Patientinnen und Patienten^g: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. 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.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. 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 Patientinnen und Patienten sind daher 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 Patientinnen und Patienten 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.</p> <p>e. Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, 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.</p> <p>f. mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2</p> <p>g. keine Impfung gegen SARS-CoV-2</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>		

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