



## (21439) VEKLURY, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) nach Befristung per 1. Dezember 2023

#### 1 Zulassung Swissmedic

VEKLURY wurde von Swissmedic für die stationäre Anwendung bei Erwachsenen per 25. November 2020 zugelassen. Per 5. April 2023 waren folgende Indikationen zugelassen:

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

- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder andere nicht-invasive Beatmung zu Beginn der Behandlung)
- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. ”

Die Aufnahme nach Befristung bezieht sich auf die am 25. November 2020 zugelassene Indikation der stationären Therapie und die am 24. Mai 2022 zugelassene Indikation der ambulanten Therapie bei erwachsenen Patienten.

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Abkürzungen / Begriffe

AB	Antikörper	IL-6R	Interleukin-6 Rezeptor
ALT	Alanin aminotransferase	JAK	Januskinase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	mAB	Monoklonaler Antikörper
AST	Aspartat aminotransferase	RDV	Remdesivir
BMI	Bodymassindex	SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus typ 2
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	SSI	Swiss Society for Infectious Diseases
DAA	Direct antiviral agents	ULN	Upper limit of normal
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung	VOC	Variant of concern

COVID-19 weist 3 überlappende Stadien auf, die mit unterschiedlichen klinischen Befunden, dem Ansprechen auf die Therapie und dem klinischen Ergebnis korrespondieren. Das frühe Infektionsstadium (6-10 Tage nach Infektion) zeichnet sich durch eine hohe Virusreplikation und meist milden Symptomen aus. Im 2. Stadium ist eine Lungenbeteiligung mit oder ohne Hypoxie und einer Pneumonie ersichtlich. In diesen beiden Stadien haben antivirale Therapien einen potentiellen Nutzen.

Das 3. Stadium, welches sich bei einer Minderheit der Patienten entwickelt, ist durch eine stark dysregulierte Immunantwort mit einem ARDS-ähnlichen Syndrom und Multiorganerkrankungen gekennzeichnet.

In den meisten Fällen (~80 %) äußert sich COVID-19 als eine leichte bis mittelschwere, selbstbegrenzte akute Atemwegserkrankung mit Fieber, Husten und Kurzatmigkeit. Etwa 15 % der Erwachsenen mit COVID-19 entwickeln jedoch eine schwere Lungenentzündung, die eine Behandlung mit zusätzlichem Sauerstoff erfordert, und bei weiteren 5 % der Erwachsenen mit COVID-19 kommt es zu einer kritischen Erkrankung mit hypoxämischem Atemversagen, akutem Atemnotsyndrom und Multiorganversagen, die möglicherweise eine Sauerstoffunterstützung durch ein Beatmungsgerät über mehrere Wochen erfordert. Komorbiditäten wie Diabetes, Bluthochdruck, Übergewicht, Alter etc. erhöhen das Risiko eines schwereren Verlaufs der Erkrankung.

In der Schweiz ist aktuell die Omikron-Untervariante XBB zu 100% vorherrschend in den Virusgenomsequenzierungen von hospitalisierten Fällen (Stand 24. Oktober 2023). Im Zeitraum Januar 2020 bis Mai 2023 wurden über 4.4 Millionen laborbestätigte Fälle von Covid-19 diagnostiziert und ungefähr 14'000 Todesfälle bis am 01. Januar 2023 registriert. Von insgesamt 4.4 Millionen bestätigten Fällen mussten etwa 66'000 hospitalisiert werden (~1.5%). Von Dez 2021 bis Mai 2023 (Omikron) wurden ca. 3.4 Mio. laborbestätigte Fälle gemeldet, wovon ca. 30'000 hospitalisiert wurden (0.9%). Von Januar bis April 2023 wurde bei einer relativ konstanten laborbestätigten Neuinfektionsrate von 1000-2000 pro 14 Tage eine Hospitalisierungsrate von ca. 10% gemeldet. Im Mai 2023 wurden bei ~1'600 Neuinfektionen ca. 5% hospitalisiert.<sup>1</sup>

Im Jahr 2022 waren gem. BAG Dashboard im Schnitt ca. die Hälfte der mit COVID-19 verbundenen Hospitalisationen aufgrund einer Covid-19-Infektion. Die andere Hälfte wurde aus anderen oder unbekanntem Gründen hospitalisiert und vor Ort positiv getestet.

### **Wirkmechanismus<sup>2</sup>**

*Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Prodrug, das in Wirtszellen metabolisiert wird, um den pharmakologisch aktiven Nukleosid-Triphosphat-Metaboliten zu bilden. Remdesivir-Triphosphat wirkt als ein Analogon von Adenosin-Triphosphat (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in entstehende RNA-Ketten durch die SARS-CoV-2-RNA-abhängige RNA-Polymerase, was zu einer verzögerten Kettenterminierung während der Replikation der viralen RNA führt. Als weiterer Mechanismus kann Remdesivir-Triphosphat ausserdem die Synthese der viralen RNA hemmen, nachdem es mittels eines Überlesens (Read-Through) durch die virale Polymerase, das bei Vorhandensein höherer Nukleotidkonzentrationen auftreten kann, in die virale Template-RNA eingebracht wurde. Wenn das Remdesivir-Nukleotid in der viralen Template-RNA vorhanden ist, wird die Effizienz des Einbringens des komplementären natürlichen Nukleotids eingeschränkt, wodurch die Synthese der viralen RNA gehemmt wird.*

### **Standard of Care**

Die antivirale Therapie der COVID-19 Erkrankung besteht je nach zugrundeliegender Mutation des Virus aus monoklonalen Antikörpern (mkAK) oder direkt antiviral agierenden Wirkstoffen (DAA). Die Wirksamkeit von mkAK wie Casirivimab/Imdevimab (RONAPREVE), Sotrovimab (XEVUDY) oder Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD) werden durch Mutationen des Spike-Proteins beeinflusst und sind bei der aktuellen Virusvarianten nur noch teilweise wirksam. Dementsprechend sind diese therapeutische mkAK aufgrund des aktuellen Wissensstandes in der Schweiz nicht empfohlen. In sehr seltenen und spezifischen Situationen können sie jedoch von den Spezialisten in Betracht gezogen werden. Aufgrund der anderen Wirkungsweise der DAA wie Remdesivir (RDV, VEKLURY) oder Nirmatrelvir/Ritonavir (PAXLOVID) wird davon ausgegangen, dass diese Ihre Aktivität bei den verschiedenen Mutationen beibehalten. Antivirale Therapien und Prophylaxen wurden mit dem Auftreten von Resistenzen in Verbindung gebracht.<sup>3</sup>

Die Wirksamkeit antiviraler Mittel kann unterschiedlich sein, je nachdem, ob ein Patient früh oder spät im Verlauf von COVID-19 (d. h. während der viralen Pathogenese oder nach immunpathologischen

<sup>1</sup> BAG Dashboard Covid-19 Schweiz, Stand 24. Oktober 2023

<sup>2</sup> nach Fachinformation zu VEKLURY, Stand 05.04.2023

<sup>3</sup> Empfehlung der SSI zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen, 26. Mai 2023

Manifestationen) auftritt.<sup>4</sup> Obwohl die Forschung zu COVID-19 weiter voranschreitet, ist davon auszugehen, dass die Wirkung antiviraler Mittel wie RDV zu Beginn des Verlaufs von COVID-19 (d. h. vor der Notwendigkeit einer fortgeschrittenen Beatmungsunterstützung) am größten sein dürfte.

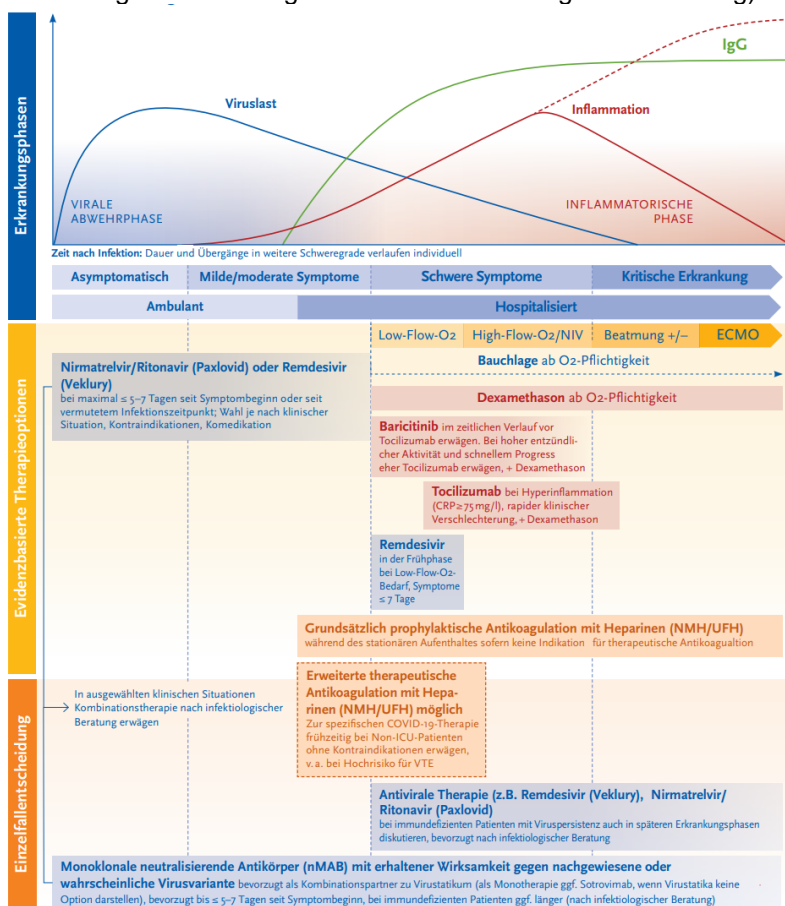


Abbildung 1: COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase gemäss der COVRIIN Fachgruppe (Stand April 2023)

## Studienlage

Die meisten Phase-3-Studien wurden während der Delta-Wellen von Covid-19 durchgeführt, und eine einfache Extrapolation auf die aktuelle Omikron-Variante (und auf künftige Varianten) ist möglicherweise nicht akkurat. Es sind jedoch «Real World Data» verfügbar, welche den Einsatz dieser Behandlungsoptionen über die in den Zulassungsstudien erfassten Bevölkerungsgruppen hinaus zu bestätigen scheinen.<sup>3</sup>

Die Wirksamkeit und Sicherheit von VEKLURY wurde in einem in folgenden Studien und Populationen untersucht. Seit dem letzten Gesuch neu hinzugekommene Daten sind blau hinterlegt und peer-reviewed Publikationen sind unterstrichen:

- Erwachsene, hospitalisierte Patienten mit Pneumonie die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen
  - randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Studie ACTT-1 (NCT04280705, CO-US-540-5776)<sup>5</sup>
  - randomisierte Phase III Studie (NCT04292730, GS-US-540-5774)<sup>6</sup>
  - randomisierte Phase III Studie (NCT04292899, GS-US-540-5773)<sup>7</sup>
  - randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Studie REDPINE (NCT04745351, GS-US-540-5912)<sup>8</sup>; mässig und stark eingeschränkte Nierenfunktion

<sup>4</sup> EMA EPAR zu VEKLURY, 15.09.2022

<sup>5</sup> Beigel, J.H. et al. 2020; Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report.

<sup>6</sup> Spinner, CD et al. 2020; Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19

<sup>7</sup> Goldman J.D. et al. 2020; Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

<sup>8</sup> Santos J.R. et al. ECCMID Poster 2023; The REDPINE Study: Efficacy and Safety of Remdesivir in People With Moderately and Severely Reduced Kidney Function Hospitalised for COVID-19 Pneumonia

- Real-World Studien bei Krebspatienten sowie immungeschwächten Patienten<sup>9,10,11,12</sup>
- Hospitalisierte Kinder mit Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffbehandlung benötigen
  - unkontrollierte einarmige Phase II/III Studie Caravan (NCT04431453, GS-US-540-5823)<sup>13</sup>
- Erwachsene Hochrisikopatienten ohne Sauerstoffsupplementierung
  - randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Studie Pinetree (NCT04501952, GS-US-540-9012)<sup>14</sup>
- Pädiatrische Hochrisikopatienten (ab 40kg) ohne Sauerstoffsupplementierung
  - randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Studie Pinetree (NCT04501952, GS-US-540-9012)<sup>14</sup>
- Wirksamkeit bei den verschiedenen Virusvarianten
  - In-Vitro Studien gegen aktuelle Varianten<sup>15,16,17,18</sup>

**Studie 1 – Gottlieb R.L. et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. The New England Journal of Medicine 2022, 384(4), 305-315.5 (PINETREE)**

Design

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie  
Die Studie wurde vor dem Aufkommen der Delta- und Omikron-Variante durchgeführt.

Einschlusskriterien

- Die SARS-CoV-2 Infektion musste  $\leq 4$  Tage vor dem Screening molekularbiologisch nachgewiesen werden und die Randomisierung erfolgte bis zu 7 Tage nach dem Auftreten erster Symptome
- Die Patienten wiesen mindestens ein für COVID-19 typisches Symptom auf
- $\geq 12$  Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für die Progression zu einem schweren COVID-19 Verlauf (Krankenhausaufenthalt)

Als Risikofaktoren wurden folgende Erkrankungen berücksichtigt:

- $\geq 60$  Jahre
- Bluthochdruck
- Kardiovaskuläre / zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Diabetes mellitus
- Adipositas (Bodymassindex (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)
- Immunschwäche
- Chronische Nierenerkrankungen
- Chronische Lebererkrankungen
- Chronische Lungenerkrankungen
- aktuelles Krebsleiden
- Sichelzellerkrankung

Ausschlusskriterien

- Verwendung oder geplante Supplementierung von Sauerstoff
- Hospitalisierung oder geplante Hospitalisierung
- Frühere Hospitalisierungen aufgrund einer COVID-19 Erkrankung
- Frühere medikamentöse Behandlung gegen COVID-19 (inkl. investigational agents)
- Impfung gegen COVID-19
- ALT oder AST  $\geq 5x$  upper limit of normal (ULN) beim Screening oder innerhalb der vorherigen 90 Tage

<sup>9</sup> Mozzaffari et al. ECCMID Poster 2023; Remdesivir is associated with lower mortality in cancer patients hospitalized for COVID-19 across emerging variants

<sup>10</sup> Lee, EY et al. ECCMID Presentation 2023; Remdesivir Reduces Readmission in Immunocompromised Adult Patients Hospitalised with COVID-19

<sup>11</sup> Mozzaffari et al. CROI Presentation 2023; Remdesivir reduces mortality in immunocompromised patients hospitalized for COVID-19

<sup>12</sup> Picciaccio, N. et al. 2022; Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge.

<sup>13</sup> Gilead. Module 2.5 Clinical Overview - VEKLURY (July 2022).

<sup>14</sup> Gottlieb R.L. et al. 2022; Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients.

<sup>15</sup> Imai, M. 2023; Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB.

<sup>16</sup> Cho, J. 2023; Evaluation of antiviral drugs against newly emerged SARS-CoV-2 Omicron subvariants.

<sup>17</sup> Rodriguez, L. CROI Presentation 2023; Remdesivir Retains Potent Antiviral Activity Against SARS-CoV-2 Variants of Concern.

<sup>18</sup> Gilead Sciences. Nonclinical Report PC-540-2039: Remdesivir Antiviral Activity against Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 in A549-hACE2-TMPRSS2 Cells. (2022)

- Kreatinin clearance < 30ml/min (≥18 Jahre) oder estimated glomerular filtration rate (eGFR) > 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> (>18 Jahre) beim Screening oder innerhalb der vorherigen 90 Tage
- Stillende Frauen

### Studienpopulation

Insgesamt wurden 584 Patienten randomisiert (292 pro Studienarm). Die Studienpopulation für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse bilden 562 Patienten, welche mindestens eine Dosis von entweder VEKLURY (n=279) oder Placebo (n=283), plus Standard of Care erhalten haben.

Die Randomisierung wurde nach Unterbringung in Pflegeeinrichtung (ja/nein), Alter (< 60 vs. ≥ 60 Jahre) und Region (USA (94.5%) vs. ausserhalb USA) stratifiziert.

Die Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 50 Jahre alt (30% waren ≥ 60 Jahre) mit 48% Frauen. Der mediane BMI war 30.7 kg/m<sup>2</sup>. Die demografischen Merkmale und die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn waren zwischen der Remdesivir- und der Placebo-Behandlungsgruppe ausgeglichen.

Der Baseline-Sero-status der Patienten war nicht bekannt.

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Remdesivir (N=279)	Placebo (N=283)	Total (N=562)
Coexisting conditions — no. (%)			
Diabetes mellitus	173 (62.0)	173 (61.1)	346 (61.6)
Obesity	154 (55.2)	156 (55.1)	310 (55.2)
Hypertension	138 (49.5)	130 (45.9)	268 (47.7)
Chronic lung disease	67 (24.0)	68 (24.0)	135 (24.0)
Current cancer	12 (4.3)	18 (6.4)	30 (5.3)
Cardiovascular or cerebrovascular disease	20 (7.2)	24 (8.5)	44 (7.8)
Immune compromise	14 (5.0)	9 (3.2)	23 (4.1)
Chronic kidney disease, mild or moderate	7 (2.5)	11 (3.9)	18 (3.2)
Chronic liver disease	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Residence in skilled nursing facility — no. (%)	8 (2.9)	7 (2.5)	15 (2.7)
Median duration of symptoms before first infusion (IQR) — days	5 (3–6)	5 (4–6)	5 (3–6)
Median time since RT-PCR confirmation of SARS-CoV-2 (IQR) — days	2 (1–3)	3 (1–4)	2 (1–4)
Mean SARS-CoV-2 RNA nasopharyngeal viral load — log <sub>10</sub> copies/ml‡	6.31±1.75	6.28±1.79	6.29±1.77

\* Plus-minus values are means ±SD. IQR denotes interquartile range, RT-PCR reverse transcriptase-polymerase chain reaction, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

† Race and ethnic group were reported by the patients. Patients could have had more than one race or ethnic group.

‡ Data are shown for the virologic analysis set, which is defined in the statistical analysis plan (available with the protocol at NEJM.org); 215 of 279 patients (77.1%) in the remdesivir group and 213 of 283 patients (75.3%) in the placebo group.

Abbildung 2: Übersicht über die Patientenpopulation der Pinetree Studie (Auszug aus table 1)

### Intervention

Tag 1: 200mg und an den Tagen 2 und 3 jeweils 100mg Remdesivir intravenös infundiert gegen Placebo-infusionen

Der letzte Follow-up erfolgte an Tag 28.

### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingter Krankenhauseinweisung (definiert als mindestens 24 Stunden Akutbehandlung) oder 28-Tage-Gesamtmortalität. Ereignisse (COVID-19-bedingte Krankenhausaufenthalte oder 28-Tage-Gesamtmortalität) traten bei 2 (0,7 %) der mit Remdesivir behandelten Patienten auf, verglichen mit 15 (5,3 %) der Patienten, die im gleichen Zeitraum per Randomisierung einer Behandlung mit Placebo zugeteilt waren; **dies zeigt eine (relative) 87%ige Reduzierung** der COVID-19-bedingten Krankenhauseinweisungen bzw. der Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio 0,134 [95 % KI 0,031 bis 0,586]; p = 0,0076). **Die absolute Risikoreduktion betrug 4,6 %** (95 % KI 1,8 % bis 7,5 %). Bis Tag 28 wurden keine Todesfälle beobachtet.

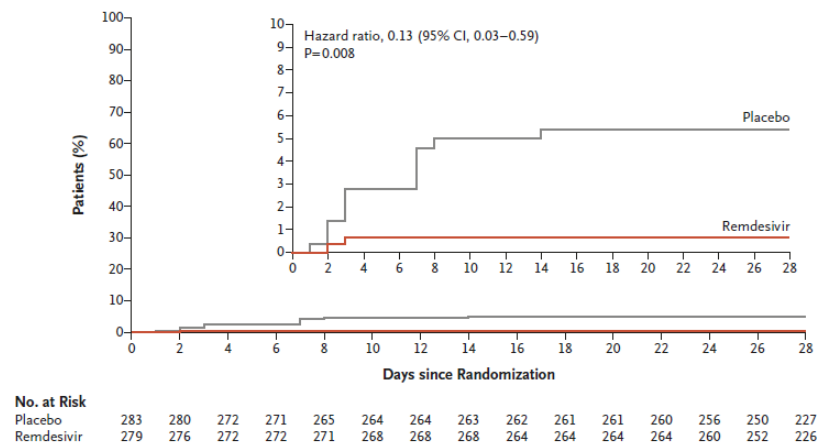


Abbildung 3: Kaplan-Meier Schätzung für die Zeit bis zur COVID-19 bedingter Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28

### Wichtige sekundäre Endpunkte

Tabelle 1: Sekundäre Endpunkte

	Remdesivir (N = 279)	Placebo (N = 283)	Hazard Ratio (95% CI)
Covid-19 bedingte Hospitalisation oder Tod bis Tag 14 [n (%)]	2 (0.7)	15 (5.3)	0.13 (0.03 - 0.59)
Covid-19 bedingte Arztvisite oder Tod [n/N (%)]			
Tag 14	2/246 (0.8)	20/252 (7.9)	0.10 (0.02 - 0.43)
Tag 28	4/246 (1.6)	21/252 (8.3)	0.19 (0.07 - 0.56)
Zeit-Gewichtete Änderung in der nasopharyngealen SARS-CoV-2 Viruslast (Baseline bis Tag 7) [log <sub>10</sub> copies/ml]	-1.24	-1.14	0.07 (-0.1 - 0.24)

### Studie 2 – Beigel, J.H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. The New England journal of medicine 2020; 383 (19): 1813-1826 (NIAID ACTT-1-Studie)

#### Design

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Phase III Studie

#### Intervention

RDV 200 mg einmal täglich für 1 Tag, gefolgt von RDV 100 mg einmal täglich für bis zu 9 Tage (für eine intravenös angewendete Therapie von insgesamt bis zu 10 Tagen) gegen Placebo

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und wurden beim Einschluss in die Studie anhand des Schweregrades der Erkrankung stratifiziert, um RDV (n = 541) oder Placebo (n = 521) plus die Standardtherapie zu erhalten.

#### Studienpopulation

Untersucht wurden hospitalisierte, erwachsene Patienten mit COVID-19, bei denen der Befund für eine Beteiligung der unteren Atemwege vorlag.

In die Studie wurden 1062 hospitalisierte Patienten eingeschlossen.

- 105 (9,9%) Patienten mit leichter/mittelschwerer<sup>19</sup> Erkrankung (10% in beiden Behandlungsgruppen) und
- 957 (90,1%) Patienten mit schwerer Erkrankung<sup>20</sup> (90% in beiden Behandlungsgruppen).

<sup>19</sup> Eine leichte/mittelschwere Erkrankung war definiert als eine SpO<sub>2</sub> > 94% und eine Atemfrequenz < 24 Atemzüge/min ohne zusätzliche Sauerstoffgabe

<sup>20</sup> eine schwere Erkrankung war definiert als SpO<sub>2</sub> ≤ 94% bei Raumluft, Atemfrequenz ≥ 24 Atemzüge/min und erforderliche Sauerstoffgabe oder erforderliche mechanische Beatmung

Insgesamt 285 Patienten (26,8%) (n=131 erhielten RDV) wurden mechanisch beatmet/erhielten extra-korporale Membranoxygenierung (ECMO).

Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn war 59 Jahre und 36% der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter. Vierundsechzig Prozent waren Männer, 53% waren Weiße, 21% waren Schwarze, 13% waren Asiaten. Die häufigsten Komorbiditäten waren Hypertonie (51%), Adipositas (45%) und Typ-2-Diabetes mellitus (31%). Die Verteilung der Komorbiditäten war vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen.

Circa 38,4% (208/541) der Patienten erhielten eine 10-tägige Behandlung mit RDV.

#### Primärer Endpunkt

Der primäre klinische Endpunkt war die Zeit bis zur Genesung innerhalb von 29 Tagen nach der Randomisierung, definiert als entweder aus dem Krankenhaus entlassen (mit oder ohne Einschränkung der Aktivität und mit oder ohne erforderliche Sauerstoffgabe zu Hause) oder hospitalisiert, jedoch ohne eine erforderliche zusätzliche Sauerstoffgabe und ohne eine weitere medizinische Versorgung zu benötigen. Die mediane Zeit bis zur Genesung betrug 10 Tage in der RDV-Gruppe, verglichen mit 15 Tagen in der Placebo-Gruppe (Verhältnis der Genesungsrate: 1,29; [95% KI von 1,12 bis 1,49],  $p < 0,001$ ).

Das Ergebnis unterschied sich auf relevante Weise zwischen den beiden Strata. In dem Stratum mit schwerem Krankheitsverlauf betrug die Zeit bis zur Genesung 11 Tage in der RDV-Gruppe und 18 Tage in der Placebo-Gruppe (Verhältnis der Genesungsrate: 1,31 [95% KI von 1,12 bis 1,52]). In dem Stratum mit leichtem/mittelschwerem Krankheitsverlauf gab es zwischen den zwei Gruppen keinen Unterschied der Zeit bis zur Genesung (5 Tage sowohl mit Remdesivir als auch mit Placebo).

#### Sekundäre Endpunkte

Insgesamt betrug die 29-Tage-Mortalität 11,6% in der RDV-Gruppe versus 15,4% in der Placebogruppe (Hazard Ratio: 0,73 [95% KI von 0,52 bis 1,03];  $p = 0,07$ ).

#### Subpopulationen

Der klinische Nutzen von RDV war am deutlichsten bei Patienten, die an Tag 1 Sauerstoff erhielten, jedoch keine High-Flow-Sauerstofftherapie erhielten bzw. nicht an ein Beatmungsgerät angeschlossen waren (Verhältnis der Genesungsrate: 1,45 [95% KI von 1,18 bis 1,79]). Bei Patienten, die an Tag 1 mechanisch beatmet wurden oder ECMO erhielten, wurde zwischen den Behandlungsgruppen kein Unterschied bei der Genesungsrate beobachtet (0,98 [95% KI von 0,70 bis 1,36]).

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

**Seit der befristeten Aufnahme auf die SL wurden keine neuen Sicherheitsrelevante Aspekte identifiziert.**

Tabelle 2: Liste der Nebenwirkungen (adaptiert von der deutschen Fachinformation)

Häufigkeit	Nebenwirkung
Selten	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt	anaphylaktische Reaktion <sup>1</sup>
Häufig	Kopfschmerzen
Nicht bekannt	Sinusbradykardie <sup>2</sup>
Häufig	Übelkeit
Sehr häufig	erhöhte Transaminasen (14%)
Häufig	Hautausschlag
Sehr häufig	verlängerte Prothrombinzeit (44%)
Selten	Infusionsbedingte Reaktion

<sup>1</sup> Nebenwirkung, die im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung gemeldet wurde.

<sup>2</sup> Nach der Markteinführung berichtet, normalisierte sich in der Regel innerhalb von 4 Tagen nach der letzten Verabreichung von Veklury ohne zusätzliche Intervention.

#### Erhöhte Transaminasen

Grad 1 (10%) oder Grad 2 (4%). Gem. Fachinformation (Stand April 2023): Ein Anstieg der Transaminasen wurde in den klinischen Studien zu Remdesivir bei gesunden Probanden und bei

*Patienten mit COVID-19 beobachtet. Bei allen Patienten sollten vor Beginn der Therapie mit Remdesivir und während der Anwendung die Leberwerte überwacht werden, sofern dies klinisch angezeigt ist. Es wurden keine klinischen Studien mit Remdesivir bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung durchgeführt. Remdesivir sollte bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.*

#### Niereninsuffizienz

*Gem. Fachinformation (Stand April 2023): In Tierstudien (Ratten und Affen) wurde eine starke Nierentoxizität mit unbekanntem Mechanismus beobachtet. Eine ähnliche Wirkung beim Menschen kann nicht ausgeschlossen werden.*

#### Verlängerte Prothrombinzeit

*Gem. Fachinformation (Stand April 2023): In einer klinischen Studie (NIAID ACTT-1) mit Patienten mit COVID-19 war die Inzidenz einer verlängerten Prothrombinzeit oder erhöhten INR (überwiegend Grad 1–2) bei mit RemdesivirVeklury behandelten Patienten höher als bei Patienten, die Placebo erhielten; hinsichtlich der Inzidenz von Blutungsereignissen wurde zwischen den zwei Gruppen kein Unterschied beobachtet. Die Prothrombinzeit ist während der Behandlung mit RemdesivirVeklury wie klinisch angemessen zu überwachen. In der Studie GS-US-540-9012 war die Inzidenz einer verlängerten Prothrombinzeit oder einer erhöhten INR bei mit RemdesivirVeklury behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo ähnlich.*

#### QT

*Gem. Fachinformation (Stand April 2023): Derzeitige nichtklinische und klinische Daten deuten nicht auf ein Risiko einer QT-Verlängerung hin, allerdings wurde die QT-Verlängerung beim Menschen noch nicht vollständig untersucht*

#### Resistenzbildung

*Gem. Fachinformation (Stand April 2023): In der Studie GS-US-540-5823 wurde bei einem von 23 Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden und für die Sequenzierungsdaten von der Baseline und nach der Baseline vorlagen, Substitutionen der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase (A656P und G670V) beobachtet. Die beobachteten Substitutionen wurden nicht mit einer Resistenz gegen Remdesivir assoziiert.*

#### **Resistenzen / Wirksamkeit bei den verschiedenen Virusvarianten**

Resistenzbildung gemäss Fachinformation VEKLURY (Stand April 2023):

*In der Studie GS-US-540-5823 wurde bei einem von 23 Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden und für die Sequenzierungsdaten von der Baseline und nach der Baseline vorlagen, Substitutionen der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase (A656P und G670V) beobachtet. Die beobachteten Substitutionen wurden nicht mit einer Resistenz gegen Remdesivir assoziiert.*

Gemäss der Fachgruppe COVRIIN (Stand März 2023):

*DAA wie Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®, orale Formulierung) oder Remdesivir (Veklury®, i. v.-Formulierung) haben andere Wirkungsmechanismen und es wird erwartet, dass ihre Aktivität gegen Omikron beibehalten wird. Antiviralia-Therapien und -Prophylaxe wurden mit dem Auftreten von Resistenzen in Verbindung gebracht, insbesondere bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten.*

Gemäss der Zulassungsinhaberin:

*Zusammengefasst hemmt der aktive Metabolit von VEKLURY die RdRp und somit die virale RNA-Replikation und damit die Virusvermehrung. Die in der Schweiz derzeit (Apr 2023) vorherrschenden Omikron-Untervarianten (XBB, BQ.1 und BA.5 von SARS-CoV-2 weisen einige Mutationen in der RdRp auf, welche die Wirksamkeit von VEKLURY nicht beeinträchtigen. Dafür weisen diese Virusvarianten Mutationen in der Rezeptor-bindenden Domäne des Spike (S) Proteins auf, welches das Haupt «Target» der Impfstoffe und monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 sind. Daher sind diese Varianten mehr immunevasiv und der Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen die vorherrschenden Omikron-Varianten wird von SSI aufgrund des aktuellen Wissensstandes nicht empfohlen. Dagegen ist die Wirksamkeit von VEKLURY gegen diese Varianten gezeigt worden.*



## Medizinische Leitlinien

SSI Guidelines für die ambulante Therapie (Stand 12. Oktober 2023)<sup>21</sup>

DAA wie Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®, orale Formulierung) oder Remdesivir (Veklury®, i. v.-Formulierung) behalten ihre Aktivität gegen die meisten neuen Stämme. Antiviralia-Therapien und -Prophylaxe wurden mit dem Auftreten von Resistenzen in Verbindung gebracht, insbesondere bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten und mit dem in der Schweiz nicht zugelassenen Medikament wie Molnupiravir.

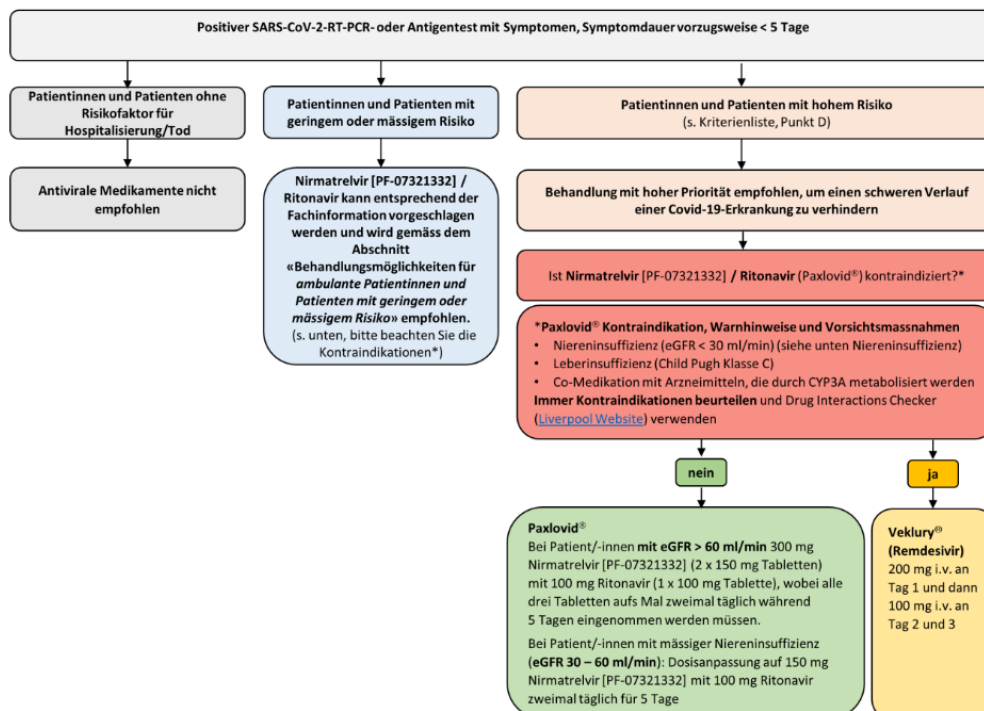
Die folgenden Kriterien beschreiben, wann eine hohe Priorität für die Verschreibung einer frühzeitigen Behandlung vorliegt. Sie sollten alle erfüllt sein:

- Erwachsene und Jugendliche  $\geq 12$  Jahre alt und mit einem Gewicht von  $\geq 40$  kg
- UND durch Antigentest oder PCR bestätigte Infektion: Ein positiver Antigentest reicht aus, um die Behandlung zu beginnen, wenn die anderen Kriterien erfüllt sind.
- UND Covid-19-Symptome
- UND innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome (ausser bei immunsupprimierten Personen, bei denen der Zeitraum seit Auftreten der Symptome länger sein kann)
- UND Zugehörigkeit zu Gruppe mit hohem Risiko gemäss Liste unter D

Liste D: Hochrisikogruppe, für die eine frühe DAA-, mkAK-Behandlung oder -Prophylaxe empfohlen wird:

- HIV-Infektion mit einer CD4+ T-Zellzahl von  $< 200$  pro  $\mu$ l
- Vererbte Immunschwäche
- Behandlung mit monoklonalen Anti-CD20- oder Anti-CD19-Antikörpern oder anderen B-Zell-depletierenden Therapien, Bruton-Tyrosin-Kinase-Hemmern, einschliesslich immunsuppressiver Therapien (insbesondere bei langfristiger Anwendung von Glukokortikoiden  $>20$ mg Prednisonäquivalent/Tag oder Krebs unter Chemotherapie)
- Hämatologische Malignitäten (z. B. Leukämie, Lymphom, GVHD; einschliesslich autologer und allogener HSCT und CAR-T, multiples Myelom, myeloproliferative Erkrankungen) mit Neutropenie ( $< 1000$  Neutrophile/ $\mu$ l für  $\geq 1$  Woche) oder unter aktiver Therapie oder nach HSCT
- Sichelzellenanämie
- Organtransplantierte

### Antivirale Therapien für ambulante Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion



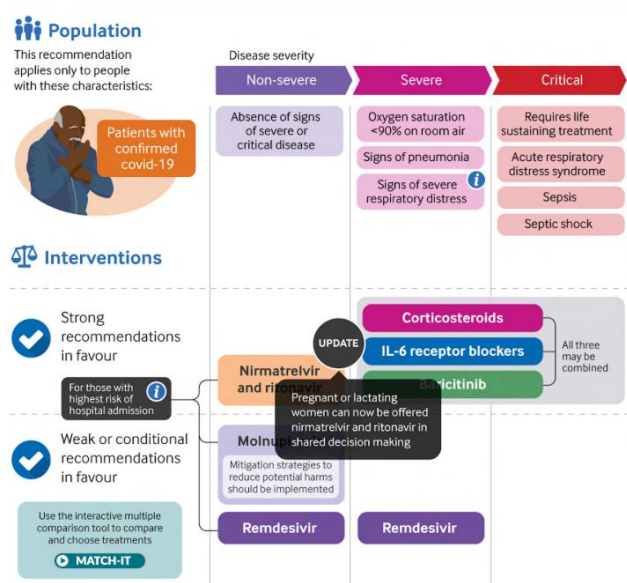
<sup>21</sup> Empfehlungen zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen

## SSI-Guidelines zur stationären Therapie

In der ersten Phase (6-10 Tage nach Infektion) der Erkrankung wird primär Remdesivir oder eventuell Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD) empfohlen. Zu RDV schreibt die SSI:

„*Note of caution: Remdesivir has not shown a benefit on overall mortality in large studies, including randomized trials (including when remdesivir was used up to 10 days). A possible benefit may not be ruled out in a subgroup of patients (severe but non-critical Covid-19, worsening early after symptom onset ( $\leq 7$  days); yet results were still not significant, with a low credibility subgroup effect compared to critical patients). No benefit was shown in patients with mild or moderate disease, or in patients under ECMO or mechanical ventilation.*“

## Therapeutics and COVID-19: living guideline – WHO (Stand 13. Januar 2023)



Die WHO-Guideline empfiehlt den Einsatz von RDV unter Vorbehalt bei:

- Patienten mit nicht-schwerem COVID-19 mit dem höchsten Risiko einer Hospitalisierung  
*In patients with severe COVID-19, remdesivir possibly reduces mortality and probably reduces the need for mechanical ventilation and probably has little or no impact on time to symptom improvement. The drug was well tolerated and adverse events were rare*
- Patienten mit schwerem COVID-19  
*In patients with non-severe COVID-19, remdesivir probably reduces admission to hospital and may have little or no impact on mortality. The effect of remdesivir on mechanical ventilation and time to symptom resolution is very uncertain. [...]  
The planned subgroup analyses for remdesivir versus standard care including age, time of symptom onset and disease severity could not be performed in the absence of subgroup data reported publicly or provided by investigators.*

Für Patienten mit "critical" COVID-19 wird die Anwendung von RDV nicht empfohlen.

Zum Einsatz im Vergleich mit Nirmatrelvir wird folgendes empfohlen:

*[...] remarked that nirmatrelvir-ritonavir may be superior based on its efficacy compared with standard of care (moderate certainty), and that ultimately the choice of therapeutic may be made based on practical issues, such as ease of administration and risk profiles. There is no evidence for combining antiviral therapies; the GDG therefore advised against this.*

## Empfehlungen COVRIIN (DE) Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion (Stand März 2023)

1. Wahl (neben Nirmatrelvir/r): Als Therapiealternative, falls Nirmatrelvir/r keine Option darstellt (z.B. bei Kontraindikationen oder Risiko schwerwiegender Interaktionen unter Nirmatrelvir/Ritonavir) und i.v.-Gabe über 3 Tage möglich ist (Cave! Keine Refinanzierung bei ambulanter Gabe)

Einsatz bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O<sub>2</sub>-Supplementation), die ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten, ungeimpften/unvollständig geimpften sowie bei Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfversagen analog der STIKO-Impfempfehlungen

- Therapiebeginn: innerhalb der ersten 7 Tagen nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 7 Tagen nach vermutetem Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion)
- Keine Daten zur Kombinationstherapie mit den mAb oder anderen Virostatika, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) zu diskutieren.

### NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (Stand 06. März 2023)

- Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 Based on Disease Severity

Disease Severity	Recommendations for Antiviral or Immunomodulator Therapy	
	Clinical Scenario	Recommendation
Hospitalized for Reasons Other Than COVID-19	Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progressing to severe COVID-19 <sup>a,b</sup>	See <a href="#">Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19</a> .
Hospitalized but Does Not Require Oxygen Supplementation	All patients	The Panel <b>recommends against</b> the use of <b>dexamethasone (AIIa)</b> or <b>other systemic corticosteroids (AIII)</b> for the treatment of COVID-19. <sup>c</sup>
	Patients who are at high risk of progressing to severe COVID-19 <sup>a,b</sup>	<b>Remdesivir<sup>e</sup> (BIII)</b>
Hospitalized and Requires Conventional Oxygen <sup>a</sup>	Patients who require minimal conventional oxygen	<b>Remdesivir<sup>e</sup> (BIIa)</b>
	Most patients	Use <b>dexamethasone plus remdesivir<sup>e</sup> (BIIa)</b> . If remdesivir cannot be obtained, use <b>dexamethasone (BI)</b> .
	Patients who are receiving dexamethasone and who have rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation	Add <b>PO baricitinib<sup>a</sup></b> or <b>IV tocilizumab<sup>a</sup></b> to 1 of the options above ( <b>BIIa</b> ).
Hospitalized and Requires HFNC Oxygen or NIV	Most patients	Promptly start 1 of the following, if not already initiated: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone plus PO baricitinib<sup>a</sup> (AI)</b></li> <li>• <b>Dexamethasone plus IV tocilizumab<sup>a</sup> (BIIa)</b></li> </ul> If <b>baricitinib, tofacitinib, tocilizumab, or sarilumab</b> cannot be obtained: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone<sup>e</sup> (AI)</b></li> </ul> Add <b>remdesivir</b> to 1 of the options above in certain patients ( <b>CIIa</b> ). <sup>l</sup>
	Most patients	Promptly start 1 of the following, if not already initiated: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone plus PO baricitinib<sup>a</sup> (BIIa)</b></li> <li>• <b>Dexamethasone plus IV tocilizumab<sup>a</sup> (BIIa)</b></li> </ul> If <b>baricitinib, tofacitinib, tocilizumab, or sarilumab</b> cannot be obtained: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone<sup>e</sup> (AI)</b></li> </ul>

<sup>a</sup> Evidence suggests that the benefit of remdesivir is greatest when the drug is given early in the course of COVID-19 (e.g.,

<sup>b</sup> If these patients progress to requiring HFNC oxygen, NIV, MV, or ECMO, the full course of remdesivir should still be completed.

<sup>c</sup> Clinicians may consider adding remdesivir to 1 of the recommended immunomodulator combinations in patients who require HFNC oxygen or NIV, including immunocompromised patients. The Panel **recommends against** the use of remdesivir without immunomodulators in these patients (**AIIa**).

- Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With Mild to Moderate COVID-19 Who Do Not Require Supplemental Oxygen

Patient Disposition	Panel's Recommendations
All Patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All patients should be offered symptom management (<b>AIII</b>).</li> <li>• The Panel <b>recommends against</b> the use of <b>dexamethasone<sup>a</sup></b> or <b>other systemic corticosteroids</b> in the absence of another indication (<b>AIIb</b>).</li> </ul>
Patients Who Are at High Risk of Progressing to Severe COVID-19 <sup>b</sup>	<p><i>Preferred therapies. Listed in order of preference:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid)<sup>c,d</sup> (AIIa)</b></li> <li>• <b>Remdesivir<sup>e,f</sup> (BIIa)</b></li> </ul> <p><i>Alternative therapy. For use when the preferred therapies are not available, feasible to use, or clinically appropriate:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Molnupiravir<sup>g</sup> (CIIa)</b></li> </ul>

Each recommendation in the Guidelines receives 2 ratings that reflect the strength of the recommendation and the quality of the evidence that supports it. See [Guidelines Development](#) for more information.

<sup>a</sup> If a patient requires hospitalization after starting treatment, the full treatment course can be completed at the health care provider's discretion.

<sup>b</sup> Administration of remdesivir requires an IV infusion once daily for 3 days.

### Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Derzeit sind keine weiteren ambulanten COVID-19 Therapien in der SL gelistet und es existieren keine prospektiven Head-to-Head-Studien, die einen direkten Vergleich der vorhandenen Therapiemöglichkeiten zulassen würden. Bei immunkomprimierten Patienten wurde in einer Beobachtungsstudie von

Basoulis et al.<sup>22</sup> für den Endpunkt Hospitalisationen nach 30 Tagen zwischen einer Therapie mit Remdesivir oder Nirmatrelvir kein Unterschied beobachtet (jeweils ~3% Hospitalisationen).

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

#### Erwachsenen mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder andere nicht-invasive Beatmung zu Beginn der Behandlung)

In der pivotalen Studie 2 (ACTT-1) wurde für die RDV-Gruppe eine kürzere Zeit bis zur klinischen Erholung gegenüber der Placebo-Gruppe (10 Tage gegenüber 15 Tagen;  $P < 0,001$ ) beobachtet. Eine Untergruppenanalyse zeigte, dass Patienten, die eine konventionelle Sauerstofftherapie erhielten, den größten Nutzen hatten. Für Patienten, die keinen zusätzlichen Sauerstoff erhielten, oder für Patienten, die nicht-invasiv (NIV) oder mechanisch beatmet wurden, wurde kein Nutzen festgestellt. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Sterblichkeit oder die Notwendigkeit einer neuen mechanischen Beatmung festgestellt, und der Nutzen von RDV war in dieser Studie auf Patienten mit Symptomen von <10 Tagen beschränkt. RDV zeigt ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil.

#### Erwachsenen die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Eine frühe RDV Behandlung von ungeimpften COVID-19 Patienten mit Risiko für einen schweren Verlauf führte zu signifikant weniger Hospitalisationen im Vergleich zu Placebo (relative Risikoreduktion 87%, NNT [28d] 22). Es wurde kein Einfluss auf die Mortalität beobachtet. RDV zeigt ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil.

#### Allgemein

Die kontrollierte Datenlage für RDV ist bezüglich der Anwendung bei geimpften, genesenen und immunsupprimierten / -defizienten Patienten, sowie bei den aktuellen Virusvarianten unvollständig. Die Resultate der pivotalen Studien werden jedoch durch retrospektive Beobachtungsstudien und durch in-Vitro-Untersuchungen gestützt. Die ergänzenden Daten aus diesen Studien weisen auf eine Wirksamkeit von RDV gegen die aktuellen Omikron-Varianten sowie auch bei immungeschwächten/-supprimierten Patienten hin. Die retrospektive Studie von Picciaccio, N. et al. 2022 zeigte eine relative Risikoreduktion von 59% mit einer NNT 8.1 in einer Population mit 74% geimpften, und 68% immunsupprimierten Patienten in der Omikron-Ära.<sup>12</sup>

Die kontrollierte Datenlage für NMV-r ist bezüglich der Anwendung bei geimpften, genesenen und immunsupprimierten / -defizienten Patienten, sowie bei den aktuellen Virusvarianten unvollständig. Die Resultate der pivotalen Studie werden diesbezüglich durch retrospektive Beobachtungsstudien und durch in-Vitro-Untersuchungen ergänzt.

Es ist schwierig abzuschätzen, inwiefern die Wirksamkeit bei zukünftigen Virusvarianten konserviert sein wird. Entsprechend ist für eine kontinuierliche Vergütung einen regelmässiger Wirksamkeitsnachweis bei den aktuellen Virusvarianten erforderlich.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

VEKLURY wird als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 100mg Remdesivir angeboten. Das Pulver kann bei Raumtemperatur gelagert werden.

Gem. Fachinformation (Stand April 2023) sollen am 1. Tag 200mg und an den darauffolgenden Tagen jeweils 100mg Remdesivir infundiert werden.

Stationäre Patienten werden bis Entlassung oder max. 10 Tage behandelt. Dies entspricht max. 11 Packungen.

<sup>22</sup> Basoulis et al. 2023, Effectiveness of Oral Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Intravenous Three-Day Remdesivir in Preventing Progression to Severe COVID-19: A Single-Center, Prospective, Comparative, Real-Life Study

Ambulante Patienten ohne Sauerstoffbedarf werden für 3 Tage behandelt. Dementsprechend benötigt eine Behandlung 4 Packungen.

### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

Swissmedic Evaluationsbericht CR SwissPAR 24. Mai 2022 (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

*Benefit-Risk Assessment:*

*No reliable conclusions on the efficacy of RDV in the treatment of patients hospitalized with COVID-19 of moderate severity can be concluded based on study GS-US-540-5774 due to its open-label design and as bias in the assessment of the primary endpoint cannot be ruled out. This cannot be offset by the additionally provided data from real world effectiveness studies or secondary analysis of data from the CO-US-540-5776, as these do not provide the same level of evidence as results from an RCT. These uncertainties were resolved by the additional data submitted with the response to VB that provided robust evidence of a benefit of remdesivir in the treatment of COVID-19 in an outpatient setting. Based on these findings, the extension of the indication applied for can be accepted.*

EMA EPAR 25. Juni 2020 (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Erwachsene)

*The efficacy demonstration rests on preliminary data from the NIAID ACTT(1) study. The inferential analysis from this study shows that treatment with remdesivir results in a shorter time to recovery as compared to placebo. This effect is only evident in the stratum of patients with severe disease, where the difference in medians is 12 days for remdesivir versus 18 days for placebo. There was no indication of benefit in the stratum of patients with mild-moderate disease. At the present level of analysis, efficacy in such patients is neither considered to be supported by outcomes of the study -5774. Therefore, the indication is limited to those patients with COVID-19 pneumonia that require supplemental oxygen (patients with hypoxia, or symptoms of respiratory distress).*

*The adverse effect reported seems generally mild and remdesivir seems well tolerated, also in severely ill patients. Hepatotoxicity and nephrotoxicity were determined as adverse events of special interest (AESIs).*

EMA EPAR 16. Dezember 2021 (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

*Overall, the submitted efficacy data of study 9012 demonstrated a beneficial effect of remdesivir in preventing disease progression in high-risk, non-hospitalised and unvaccinated COVID-19 patients.*

*[...] RDV was well tolerated in studies with moderate CoVID-19 patients. No new safety signal could be identified based on data provided. “*

Die EMA identifiziert unter Punkt 3.7.2 das Fehlen des in-vivo proof-of-concepts und fehlende Daten zu den Serostati der Patienten als relevante Risikofaktoren:

*„However, based on currently available data on the natural course of COVID-19, it is anticipated that the window of opportunity for an antiviral, such as remdesivir is early in the disease course. The benefit of earlier treatment with antivirals refers to their potential to reduce viral load in times when viral replication is high, i.e. early during the COVID-19 disease course, and thereby avoiding clinical deterioration. However, all conducted studies with remdesivir failed to demonstrate the in-vivo proof-of-concept related to the remdesivir's mechanism of action. This is surprising, considering that in other antiviral treatment trials in vivo proof of concept by nasopharyngeal swab samples was demonstrated. In view of the apparent lack of in vivo antiviral activity/proof of concept, the benefit of earlier treatment with remdesivir and the place of remdesivir in the landscape of COVID-19 disease course and therapies remains unclear.*

*[...] As no vaccinated patients were enrolled in study 9012, which should be reflected in section 5.1 of the SmPC, it remains unclear, if the magnitude of benefit of remdesivir documented in study 9012 in unvaccinated patients is applicable to a population comprising vaccinated and/or naturally primed seropositive subjects. Furthermore, the impact of the baseline serostatus on the efficacy outcome remains currently unclear.*

3.7.3. Additional considerations on the benefit-risk balance:

*Clinical data of the Solidarity trial and the DisCoVeRy trial do not indicate a beneficial effect of remdesivir in the treatment of patients with COVID-19 independent of disease severity. Of particular interest are the viral load data that were evaluated in the DisCoVeRy trial that do not indicate an antiviral activity of remdesivir, neither in the overall population, nor in the moderate disease stratum (see procedure EMEA/H/C/005622/LEG/031).*

FDA NDA 214787 21. Oktober 2020 (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Erwachsene)

*RDV demonstrated efficacy in the NIAID-sponsored, pivotal Phase 3 trial designated ACTT-1. [...] ACTT-1 demonstrated a significantly faster time to recovery in the RDV group compared to the placebo group [...]*

*RDV has an acceptable safety profile for the indicated patient population. The major safety issues identified were hepatotoxicity and hypersensitivity reactions.*

*The overall benefit-risk profile of RDV is favorable to support an indication for adults and pediatric patients (12 years and older and weighing at least 40 kg) for the treatment of COVID-19 requiring hospitalization. Areas of uncertainty include the optimal duration of therapy, the impact of RDV on virologic parameters, and the optimal dosing of RDV in pediatric patients, pregnant patients, and patients with renal or hepatic impairment.*

FDA NDA 214787 21. Januar 2022 (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

*[...] These data [PINETREE-Study] support RDV for treatment of mild-to-moderate COVID-19 in non-hospitalized adult and adolescent subjects who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.*

*The overall safety profile in nonhospitalized subjects is consistent with the known safety profile of RDV. Nausea was the most commonly reported adverse drug reaction.*

*Approval of RDV for treatment of nonhospitalized adults and pediatric patients (≥12 years of age and weighing ≥40 kg) with mild-to-moderate COVID-19 who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, is supported by the available efficacy and safety data. The recommended dosage is a single loading dose of RDV 200 mg on Day 1 via IV infusion followed by once-daily maintenance doses of RDV 100 mg on Days 2 and 3 via IV infusion.*

### **Beurteilung durch ausländische Institute**

IQWiG und G-BA Tragende Gründe für den Beschluss vom 16. September 2021 (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Erwachsene)

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

*[...]*

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

*Generell kann die Behandlung von COVID-19 in den eingeschlossenen Studien, welche zu Beginn der Pandemie durchgeführt wurden, nur eingeschränkt auf die heutige Versorgungssituation übertragen werden. Zusammengefasst wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.*

IQWiG und G-BA Tragende Gründe für den Beschluss vom 07. Juli 2022 (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*

*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*

NICE – COVID-19 rapid guideline 29. März 2023 – (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Erwachsene)

Die Guideline empfiehlt (conditional recommendation) eine bis zu 5-tägige RDV-Therapie bei hospitalisierten Patienten mit einer Pneumonie unter low-flow O<sub>2</sub>-supplementierung.

Als Begründung gibt sie folgendes an:

*Evidence suggests that remdesivir reduces the risk of death in people in hospital with COVID-19 pneumonia needing lowflow supplemental oxygen. This is likely because it is being used early in the disease course (that is, before the need for highflow supplemental oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation) when viral replication is a driver of the condition.*

*The evidence does not suggest any greater benefit with a 10-day course of remdesivir compared with a 5-day course, but suggests an increased risk of harm. There may also be no benefit in completing the full course of remdesivir if there is progression to high-flow oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation during treatment. The panel also acknowledged that using remdesivir for longer would have greater resource implications.*

NICE – COVID-19 rapid guideline 29. März 2023 (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

Die Guideline empfiehlt (conditional recommendation) Remdesivir für eine 3 Tägige Behandlung von erwachsenen COVID-19 Patienten ab 12 Jahren ( $\geq 40$  kg) ohne Bedarf an Sauerstoffsupplementierung und mit hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. Die Therapie sollte innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptomauftritt eingeleitet werden.

Begründung:

*There is evidence from 1 randomised controlled trial that treatment with remdesivir within 7 days of symptom onset reduces the risk of hospitalisation compared with placebo in adults who do not need supplemental oxygen and have at least 1 risk factor for developing severe COVID-19 disease.*

*Overall, there is uncertainty about the generalisability of the clinical trial evidence to current clinical practice because the trial only included people who were not vaccinated against COVID-19, and took place before the emergence of the Delta and Omicron variants.*

HAS Avis sur les médicaments 16. September 2020 (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Erwachsene)

*Avis favorable au remboursement uniquement dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit et aux posologies de l'AMM.*

[...]

*Malgré les nombreuses incertitudes cliniques sur l'efficacité du VEKLURY (remdesivir) dans un contexte de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives, la place du VEKLURY (remdesivir) a été définie en considérant son utilité potentielle pour certains patients atteints d'infection sévère à SARS-CoV-2.*

HAS Avis sur les médicaments 04. Januar 2023 (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

*Avis favorable au remboursement sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance, dans l'indication suivante : « traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ».*

[...]

Compte tenu :

- *du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité évolutive des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire ;*
- *de la quantité d'effet de VEKLURY (remdesivir) en termes de réduction relative du risque d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou de décès toutes causes à J28 de 87 % (critère de jugement principal ; étude PINETREE) ;*
- *du profil de tolérance acceptable ;*

Mais considérant :

- *une efficacité uniquement démontrée sur le risque d'hospitalisation avec peu d'événements dans le groupe placebo (5,4 % d'hospitalisations et 0 % décès) témoignant d'une population à faible risque,*
- *les nombreuses limites méthodologiques (dont un risque de surestimation de l'effet du traitement lié à l'arrêt prématuré des inclusions de patients ; 562 patients inclus sur les 1 264 patients prévus),*
- *les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (patients non vaccinés et faiblement à risque) à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron ;*
- *l'absence d'impact démontré sur l'amélioration des symptômes et l'aggravation des patients (nécessité d'une oxygénothérapie ou admission en unités de soins intensifs ou décès) ;*
- *l'absence d'impact démontré à ce jour sur la diminution de la charge virale nasopharyngée, rendant la preuve de concept incertaine,*

*la Commission considère que VEKLURY (remdesivir) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes et enfants (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance.*

*Compte tenu des incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (cf. paragraphe résumé et discussion) et du contexte épidémique rapidement évolutif de la COVID-19, la Commission demande:*

- *La mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19.*

TGA AusPAR 20. Juli 2020 (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Erwachsene)

*Endpoints:*

*The endpoints chosen in the provided clinical trial program (in particular the ACTT-1 trial) appear reasonable for measuring outcomes. Time to recovery appears to be a suitable indicator for disease outcome, and also in a wider public health context of potential resource constraints. Mortality comparisons are also considered useful, in particular in large randomised controlled trial (RCTs).*

*Duration of treatment considerations*

*Overall, from the data available, the most appropriate duration appears to be 5 to 10 days, in particular when restricted to facilities where adequate monitoring for adverse events can occur.*

*Considerations of disease characteristics*



*Pneumonia/ lower respiratory tract infection (LRTI): all main studies included the presence of pulmonary infiltrates as an inclusion criterion (that is, lung involvement), there appear to be only very limited data on the use of remdesivir in COVID-19 patients without lung involvement.*

*Results stratified by disease severity: as stated above, Study CO-US-540-5776 (ACTT-1 trial) provided the most robust and relevant data on the use of remdesivir in COVID-19. The primary analysis from this study indicates that, overall, treatment with remdesivir results in a shorter time to recovery as compared to placebo. Subgroup analyses of this study revealed that the effect could only be demonstrated in either severe disease, or patients with baseline disease severity ordinal scale Score 5 (hospitalised, on oxygen) (see Table 29). The other groups may not have had sufficient power to demonstrate an effect, or did not experience a beneficial effect.*

#### *Age considerations*

*[...] The physiology in adolescents aged 12 years and above is unlikely significantly different in the context of remdesivir in COVID-19. Furthermore, there are some data from PBPK modelling supporting the use from age 12 years and above. However, there were limitations to the PBPK modelling (shown in the 'Pharmacology' section, above). Based on the above, adult data could be reasonably extrapolated to also include patients 12 years and above. [...]*

*The provisional approval for paediatric patients less than 12 years of age with COVID-19 disease would require preliminary promising data in this age group. This is not the case for patients less than 12 years of age. The lack of data in that age group, would lead to an unfavourable benefit-risk balance, even under a provisional approval.*

#### TGA AusPAR 06. Mai 2022 (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

*Study GS-US-540-9012 (Pinetree trial) provides evidence for a reduction in the rate of hospitalisation but not death at Day 28 in those:*

- *were not vaccinated (as the study preceded widespread vaccination);*
- *had one or more comorbidities for severe disease;*
- *were of an average age of 50 (interquartile range 40 to 61); and*
- *did not need hospitalisation or supplemental oxygen at Baseline.*

*The Delegate considers that the efficacy of remdesivir in this use has been established but is not certain that the degree of benefit observed in a contemporary vaccinated population is likely to warrant exposing the patient to a potentially toxic medication which requires a supervised environment. This is likely to be a case by case determination based on patient co-morbidities.*

#### **Expertengutachten**

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

#### **Medizinischer Bedarf**

Trotz der ergriffenen präventiven Massnahmen und dem Wechsel in ein endemischeres Setting von COVID-19 in der Schweiz bleibt ein medizinischer Bedarf an therapeutischen Massnahmen gegen eine schwere COVID-19 Erkrankung weiterhin bestehen. Dies auch aufgrund von Herausforderungen wie medizinische Kontraindikationen gegen Impfungen, die Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe bei Risikopatienten, Langzeitfolgen der Erkrankung oder das Auftreten neuer Virusvarianten. Deswegen werden nach wie vor effektive Behandlungen für alle klinisch relevanten Virusvarianten von COVID-19 benötigt, die die vorhandenen Massnahmen ergänzen und erweitern.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Basierend auf der Datenlage zur Wirksamkeit von RDV in den beantragten Indikationen und den Empfehlungen aktueller Guidelines ergeben sich folgende Plätze in der Therapie nach Indikation:

- Hospitalisierte COVID-19 Patienten mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf
  - Erste Wahl für die Frühbehandlung (≤7 Tage nach Symptombeginn)
- Ambulante COVID-19 Patienten mit höchstem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf
  - 2. Wahl nach Nirmatrelvir (bei dessen Kontraindikation/Unverträglichkeit) für die Frühbehandlung (≤7 Tage nach Symptombeginn)

Die zur Verfügung stehende Datenlage ist bezüglich der Wirksamkeit von RDV bei aktuellen Virusvarianten sowie Immunsupprimierten / -defizienten, geimpften und genesenen Patienten mit Unsicherheiten verbunden. Die Definition von Patienten mit erhöhtem Risiko wird in der vorhandenen Literatur und je nach Land nicht einheitlich angewendet. Die aktuellen SSI-Richtlinien haben entsprechend Kriterien für Hochrisikopatienten im ambulanten Bereich, sowie Konditionen für eine antivirale Therapie im stationären Bereich bestimmt, an welchen sich das BAG für die Vergütung von VEKLURY orientiert. Im Weiteren liegen dem BAG auch keine klaren Daten zum Nutzen eines Therapiestartes später als 7 Tage vor. Hier orientiert sich das BAG ebenfalls an den Empfehlungen der SSI (siehe Limitierung).

Aufgrund des Applikationsweges von VEKLURY wird das Arzneimittel primär im stationären Setting sowie in spezialisierten ambulanten Zentren verabreicht ([Liste spezialisierter Zentren](#)).

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 13. November 2023, Preisen aus 5 Referenzländern (D, DK, NL, UK, BE) und Wechselkursen zu Fr. 0.98/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1319/DKK und Fr. 0.0889/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Trockensub, 100mg, 1 Durchstf	Fr. 404.53

- unter Berücksichtigung des bisher im stationären Bereich vergüteten FAP:

Trockensub, 100mg, 1 Durchstf	Fr. 380.50
-------------------------------	------------

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Trockensub, 100mg, 1 Durchstf	Fr. 380.50	Fr. 453.20

- mit einer Limitierung:

*Befristete Limitierung bis 31.12.2026*

*„VEKLURY als antivirale Monotherapie wird bei einer Behandlung einer bestätigten Covid-19 Infektion (Symptomatik und positiver Erregernachweis Antigen/PCR) in folgenden Fällen vergütet:*

- *Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder andere nicht-invasive Beatmung zu Beginn der Behandlung)*
- *zur Frühbehandlung (innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn, ausser bei immunsupprimierten Personen) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und bei welchen gemäss der aktuell gültigen Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI) <https://www.sginf.ch/guidelines/guidelines-overview.html> ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht.*

*Für die frühzeitige ambulante Behandlung von Hochrisikopatienten die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen wird für eine Erkrankung maximal eine Dosierung von 400mg während 3 Tagen vergütet (Tag 1: 200mg, Tag 2: 100mg; Tag 3: 100mg).*

*Die ambulante Behandlung muss durch entsprechend spezialisierte Zentren oder Universitätsspitäler (<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/heilmittel/COVID-19/liste-kant-zentren-mak-covid-2021.pdf.download.pdf/Liste%20der%20kantonalen%20Zentren.pdf>) eingeleitet werden. “*

- mit folgenden Auflagen:  
Wirksamkeit

- Bei Auftreten neuer COVID-19-Virusvarianten verpflichtet sich die Zulassungsinhaberin dem BAG Daten zur in-vitro Wirksamkeit von VEKLURY gegenüber diesen Virusvarianten schnellstmöglich einzureichen.
- Sollten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsrelevanten Daten verfügbar sein (weitere Studien oder Real-World-Daten) sollen diese ebenfalls eingereicht werden sobald verfügbar.
- Sollten die eingereichten Daten neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, wird das BAG die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV sofort neu evaluieren und VEKLURY gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken.

#### Wirtschaftlichkeit

- 18 Monate nach befristeter Aufnahme von VEKLURY in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von VEKLURY zu überprüfen. Dem BAG ist hierzu 18 Monate nach befristeter Aufnahme von VEKLURY in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen. Kommt es bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach 18 Monaten zu einer Preissenkung von VEKLURY, werden die Rückzahlungen/Unit des Preis-Volumen-Modells entsprechend angepasst.

### **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2026.**