

Remdesivir als erstes Medikament von der Europäischen Kommission zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 zugelassen: Mehr als ein Hoffnungsträger?

Wir sind bereits ausführlich auf die widersprüchlichen Therapieergebnisse mit Remdesivir in klinischen Studien zur Behandlung von COVID-19 eingegangen (1). Dieses ursprünglich von Gilead zur Behandlung der Ebola-Viruskrankheit entwickelte Arzneimittel wurde inzwischen in zahlreichen, mehr oder weniger aussagekräftigen klinischen Studien bei Patienten mit COVID-19 untersucht. Die Empfehlung einer bedingten Zulassung („conditional marketing authorization“) für Remdesivir (Veklury[®]) für die Behandlung von COVID-19 bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit Pneumonie, die zusätzlich die Gabe von Sauerstoff benötigen, erfolgte von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) am 25.6.2020 (2, 3) und die Marktzulassung durch die Europäische Kommission am 3.7.2020 (4). Bemerkenswert ist, dass der Geschäftsführende Direktor der EMA (Guido Rasi) bereits am 18.5.2020 vor dem Europäischen Parlament diese bedingte Zulassung von Remdesivir ankündigte (5), und dies noch bevor Gilead am 5.6.2020 seinen Antrag auf Zulassung des Medikaments gestellt hatte (6). Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der vom „National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)“ durchgeführten ersten doppelblinden, plazebokontrollierten klinischen Studie (NIAID-ACTT-1), die in den USA auch Grundlage der bereits am 1.5.2020 erteilten „Emergency Use Authorization“ war (7; vgl. 8, 9). Die Anforderungen an eine bedingte Zulassung von Remdesivir durch die EC sind erfüllt, da bei COVID-19 ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht („unmet medical need“) und es sich um ein Arzneimittel handelt, zu dem noch unvollständige klinische Daten vorliegen und das in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden soll (10). Trotzdem wurde die bedingte Zulassung kritisiert, da Remdesivir jetzt in Europa für ein Jahr verkauft werden kann, noch bevor alle notwendigen Ergebnisse der NIAID-ACTT-1-Studie ausgewertet wurden und obwohl finale Analysen zum Anteil der Patienten, die innerhalb von 28 Tagen nach Beginn der Therapie mit Remdesivir starben, nicht vorliegen (9, 11). Gilead wurde von der EMA verpflichtet, finale Ergebnisse zur Mortalität in der NIAID-ACTT-1-Studie bis August 2020 und zu allen klinischen Studien mit Remdesivir bis Dezember 2020 vorzulegen (3). Es wäre aus unserer Sicht die klügere Entscheidung gewesen, Remdesivir weiter im Rahmen des Härtefallprogramms mit Begleitung durch klinische Register bzw. randomisierte klinische Studien einzusetzen und zunächst die Ergebnisse weiterer, noch Patienten rekrutierender klinischer Studien mit adaptivem Design (12; vgl. 1) abzuwarten. Dies hätte verhindert, dass Remdesivir jetzt möglicherweise vorschnell und unkritisch außerhalb klinischer Studien verabreicht wird und die Therapieverläufe nicht sorgfältig dokumentiert werden. Die Dokumentation ist jedoch sehr wichtig, da beispielsweise ein Nutzen von Remdesivir hinsichtlich rascherer Erholung von Patienten mit nicht schweren Verläufen oder bei solchen, die bereits eine mechanische Beatmung

bzw. extrakorporale Membranoxygenierung benötigen, nicht überzeugend gezeigt werden konnte (3, 7, 8). Darüber hinaus ist derzeit unklar, ob Remdesivir für die Behandlung europäischer Patienten mit COVID-19 überhaupt in ausreichendem Maß zur Verfügung steht, da sich die US-amerikanische Regierung – unter dem Motto „America first“ – frühzeitig einen Großteil (500.000 Behandlungseinheiten) der bis September 2020 anvisierten Produktionsmenge von Remdesivir gesichert hat und somit die Versorgung von Patienten in Europa – vor allem im Rahmen einer hoffentlich ausbleibenden 2. Welle von COVID-19 – als nicht gesichert gelten kann (13, 14, 15). Deshalb wurde in der Europäischen Union auch bereits die Erteilung von Zwangslizenzen („compulsory licensing“) diskutiert, eine Möglichkeit, die das internationale Handelsabkommen TRIPS zum Schutz geistigen Eigentums vorsieht und die Herstellung von Remdesivir durch andere pharmazeutische Unternehmer ohne die Zustimmung des Patentinhabers (Gilead) erlaubt (13). Gilead hat angekündigt, kostenlose Lizenzen an neun Generika-Hersteller in Indien, Pakistan und Ägypten vergeben zu wollen. Diese sollen das Medikament in 127 Länder exportieren dürfen, die meisten von ihnen in Afrika, Asien, im Nahen Osten und in Zentralamerika (14).

Auch die Preisgestaltung durch Gilead für die wohlhabenden Nationen wie Deutschland (430 € für eine Ampulle; Kosten für eine fünftägige Behandlung mit 6 Ampullen etwa 2.400 €) werden zu Recht scharf kritisiert (9, 15). Weder die sehr niedrigen Produktionskosten noch die Tatsache, dass die für die Zulassung relevante klinische Studie überwiegend aus öffentlichen Geldern des NIAID finanziert wurde, rechtfertigen diesen hohen Preis (9, 15). Irritierend ist deshalb auch die Aussage des Vorstandsvorsitzenden von Gilead, Daniel O’Day, dass der für Remdesivir verlangte Preis nicht den tatsächlichen Nutzen von Remdesivir in der Behandlung von COVID-19 widerspiegelt, um einen breiten und gerechten Zugang zu diesem Arzneimittel zu ermöglichen (15).

Große Aufmerksamkeit in den Medien haben auch aktuelle, vorläufige Ergebnisse der RECOVERY-Studie aus Großbritannien erregt, die zunächst in einer Pressemitteilung der Studienleiter mitgeteilt wurden und inzwischen – leider fast die Regel bei der Publikation von Ergebnissen zur medikamentösen Therapie von COVID-19 – auf einem Preprint-Server veröffentlicht wurden (16). In einem Therapiearm der RECOVERY-Studie wurde die einmal tägliche Gabe von 6 mg Dexamethason über 10 Tage verglichen mit der Standardtherapie bei COVID-19. Primärer Endpunkt war die Mortalität an Tag 28 nach Beginn der Therapie. Verglichen wurden 2.104 Patienten, die nach Randomisierung Dexamethason (6 mg einmal täglich per os oder per Injektion) erhielten, mit 4.321 Patienten unter Standardtherapie. Im Dexamethason-Arm waren innerhalb von 28 Tagen 454 Patienten (21,6%) und unter Standardtherapie 1.065 Patienten (24,6%) gestorben (altersadjustiertes relatives Risiko = RR: 0,83; 95%-Konfidenzintervall: 0,74-0,92; p 0,001). Bemerkenswert waren insbesondere die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Lungenfunktion. Während Dexamethason die Todesfälle bei Patienten unter mechanischer Beatmung um ein Drittel gegenüber der Standardbehandlung reduzierte (29% vs. 40,7%; p 0,001) und um ein Fünftel bei Patienten, die nur Sauerstoff erhielten (21,5% vs. 25%; p = 0,002), fand sich kein signifikanter Unterschied bei Patienten, die keine Unterstützung der Atmung benötigten. Pathophysiologisch kann dieses Ergebnis durch die immunpathologischen Veränderungen im Rahmen der COVID-19-Erkrankung erklärt werden: Infolge des Übergangs der zunächst unspezifischen in eine adaptive (spezifische) Immunantwort werden spezifische Antikörper

gegen SARS-CoV-2 gebildet, und es kommt zum „Zytokinsturm“ mit Entwicklung von Hypoxämie sowie symptomatischer Pneumonie (17, 18). Die Ergebnisse der RECOVERY-Studie hinsichtlich der Wirksamkeit von Dexamethason wurden bereits in zwei Editorials des BMJ kommentiert und dabei auch auf die noch vorhandenen Evidenzlücken zum Einsatz von Glukokortikosteroiden bei schweren Verläufen von COVID-19 hingewiesen (19, 20). Ein systematischer Review aus klinischer Sicht betont zu Recht, dass weitere prospektive Studien erforderlich sind, bevor der therapeutische Nutzen von Dexamethason bei Patienten mit schwerem Verlauf von COVID-19 als gesichert gelten kann (21).

Die bereits relativ lange Liste der potenziellen, meist bereits für andere Indikationen zugelassenen und umgewidmeten („repurposed“) Wirkstoffe zur Behandlung von COVID-19 (22) wurde inzwischen erweitert durch Colchicin, ein ebenfalls antiinflammatorisch wirksames Arzneimittel, das in einer prospektiven, offenen, randomisierten kontrollierten Studie in Griechenland an allerdings nur 105 Patienten, die wegen COVID-19 im Krankenhaus behandelt wurden, die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verlängerte (23). Auch diese Ergebnisse müssen zunächst durch weitere randomisierte klinische Studien an einer größeren Patientenzahl überprüft und bestätigt werden.

Fazit: Am 3. Juli 2020 erfolgte die erste Zulassung eines Medikaments (Remdesivir) zur Behandlung von COVID-19 durch die Europäische Kommission, nachdem zuvor die EMA eine bedingte Zulassung von Remdesivir empfohlen hatte. DER ARZNEIMITTELBRIEF sieht diese Zulassung kritisch, vor allem aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Auswertung der ACTT-1-Studie und der bisher nicht vorliegenden Ergebnisse zum therapeutischen Nutzen von Remdesivir aus weiteren randomisierten kontrollierten Studien mit adaptivem Design. Die Ergebnisse aus der RECOVERY-Studie zur Wirksamkeit von Dexamethason bei Patienten mit COVID-19, symptomatischer Pneumonie und maschineller Beatmung bzw. zusätzlichem Sauerstoffbedarf sind ermutigend, müssen jedoch ebenso wie erste positive Ergebnisse zu Colchicin durch weitere randomisierte kontrollierte Studien erhärtet werden.

Literatur

1. AMB 2020, **54**, 25. [Link zur Quelle](#) AMB 2020, **54**, 37. [Link zur Quelle](#) AMB 2020, **54**, 48. [Link zur Quelle](#)
2. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation> [Link zur Quelle](#)
3. Wise, J.: BMJ 2020, **369**, m2610. [Link zur Quelle](#)
4. https://ec.europa.eu/germany/news/20200703-remdesivir_de [Link zur Quelle](#)
5. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/05/19/remdesivir-kurz-vorzulassung-in-der-eu> [Link zur Quelle](#)
6. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/06/09/remdesivir-bald-in-europa> NIAID-ACTT-1 Studie [Link zur Quelle](#)
7. Beigel, J.H., et al. (ACTT-1 = Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1): N. Engl. J. Med. 2020, May 22. [Link zur Quelle](#)
8. AMB 2020, **54**, 48. [Link zur Quelle](#)
9. Sarpatwari, A., et al.: [Link zur Quelle](#)

10. Ludwig, W.-D.: Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D., Klauber, J. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2019. Springer-Verlag Berlin, 2019.
11. <https://www.quarks.de/gesundheit/remdesivir-heilsbringer-oder-fehlschlag/> [Link zur Quelle](#)
12. Magaret, A.S., et al.: Ann. Intern. Med. 2020, M20-2933. [Link zur Quelle](#)
13. <https://www.faz.net/aktuell/politik/ausland/corona-medikament-fuer-europa-zwangslizenz-fuer-remdesivir-16844581.html> [Link zur Quelle](#)
14. <https://www.dw.com/de/regierung-deutschland-hat-genug-vorr%C3%A4te-an-corona-medikament-remdesivir/a-54020216> [Link zur Quelle](#)
15. Wise, J.: BMJ 2020, **370**, m2661. [Link zur Quelle](#)
16. Horby, P., et al. (RECOVERY = **R**andomised **E**valuation of **C**ovid-19 th**E**Rap**Y**): [Link zur Quelle](#)
17. Cao, X.: Nat. Rev. Immunol. 2020, **20**, 269. [Link zur Quelle](#)
18. Vabret, N., et al.: Immunity 2020, **52**, 910. [Link zur Quelle](#)
19. Mahase, E.: BMJ 2020, **369**, m2422. [Link zur Quelle](#)
20. Johnson, R.M., und Vinetz, J.M.: BMJ 2020, **370**, m2648. [Link zur Quelle](#)
21. Singh, A.K., et al.: Diabetes Metab. Syndr. 2020, **14**, 971. [Link zur Quelle](#)
22. Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (aktualisiert am 26.6.2020). [Link zur Quelle](#)
23. Devereaux, S.G., et al. (GRECO-19 = **G**REEk study in the **E**ffects of **C**olchicine in **C**ovid-19 **C**omplications prevention): JAMA Network Open 2020, **3**, e2013136. [Link zur Quelle](#)