

## Wie ist die aktuelle Datenlage zur Behandlung von COVID-19 mit Remdesivir?

### Kernaussagen:

- Remdesivir ist das erste Arzneimittel, das in der Europäischen Union eine bedingte Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ( $\geq 12$  Jahre) mit COVID-19 und Sauerstoffpflichtigkeit erhalten hat.
- Vor dem Einsatz von Remdesivir außerhalb dieser Zulassung (sog. Off-Label-Use) wird eine infektiologische Beratung dringend empfohlen (z.B. [www.dgi-net.de](http://www.dgi-net.de), [www.rki.de/stakob](http://www.rki.de/stakob), Infektiologie am nächstgelegenen Universitätsklinikum).
- Nach den aktuell vorliegenden Daten aus der ACTT-1-Studie beruht der Nutzen von Remdesivir auf einer statistisch signifikanten Verkürzung der Zeit zur Genesung (v.a. bei Patienten mit Sauerstoffpflichtigkeit). Die Daten deuten auch auf einen Überlebensvorteil nach 14 Tagen beim Einsatz von Remdesivir hin, ohne jedoch dass es in dieser Studie eine statistische Signifikanz für diesen Endpunkt erreicht werden konnte [11].
- Laut der aktuellen Zulassung wird Remdesivir über insgesamt 5 bis maximal 10 Tage verabreicht.
- Aufgrund von fehlenden pharmakokinetischen Daten bei schwergradiger Niereninsuffizienz darf das Remdesivir nur bei Patienten mit  $GFR \geq 30$  ml/min eingesetzt werden [16].
- Engmaschige Überwachung (v.a. in Bezug auf Hepatotoxizität) und Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen an den Hersteller (Fa. Gilead) sowie an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (<https://humanweb.pei.de/>) sind weiterhin obligatorisch.
- Wir empfehlen dringend einen Behandlungsbeginn in der Frühphase der Erkrankung, ein späterer Einsatz ( $> 10$  Tage nach Symptombeginn) bringt wahrscheinlich keinen Vorteil mehr, und könnte eventuell sogar nachteilig sein.
- Eine antivirale Therapie in der hyperinflammatorischen Phase von COVID-19 bringt nach der aktuellen Datenlage keinen Benefit. Ebenfalls fraglich erscheint aktuell der Benefit für Patienten mit mechanischer Beatmung, inkl. ECMO.

Dieses Dokument umfasst praktische Beobachtungen der Autoren im Umgang mit COVID-19 Erkrankten und Hinweise aus der Literatur. Die Autoren möchten Ihre persönlichen Erkenntnisse daraus für den Erfahrungsaustausch mit anderen Klinikerinnen und Klinikern zur Verfügung stellen. Für verschiedene Teilaspekte gibt es bislang keine hinreichende Evidenzgrundlage. Neu publizierte Daten fließen in regelmäßige Aktualisierungen mit ein.

Weiterführende Informationen finden sich in den *Hinweisen zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19*, erstellt von STAKOB, DGPI, DGI und DGP unter [www.rki.de/covid-19-therapie](http://www.rki.de/covid-19-therapie)

**Sie haben Fragen?** Wenden Sie sich bitte an [COVRIIN@rki.de](mailto:COVRIIN@rki.de). Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 25.08.2020; DOI 10.25646/6939.5

## Beobachtung:

Remdesivir ist ein Nukleotid-Analogon der Firma Gilead, entwickelt primär für die Behandlung von Infektionen mit Ebola- und Nipahviren. Es ist ein RNA-abhängiger RNA-Polymerase (RdRp)-Inhibitor, der die Replikation von tierischen und humanen Coronaviren (inkl. MERS-CoV und SARS-CoV-1) in respiratorischen Epithelzellen hemmen kann [1]. Studien an murinen Modellen der SARS-Infektion sowie MERS- und SARS-CoV-2-Infektionsmodellen an Rhesusaffen zeigten bei Anwendung innerhalb von 12 Stunden nach der Infektion eine deutliche Reduktion der Virusreplikation, Besserung von klinischen Symptomen und Reduktion der Rate an Lungengewebescheiden [2, 3, 4]. In Bezug auf diese Effekte war Remdesivir anderen antiviralen Substanzen wie Ribavirin oder Lopinavir/Ritonavir überlegen [2].

Bereits Anfang April 2020 wurden Ergebnisse der Behandlung im Rahmen von *Compassionate Use* mit Remdesivir von 53 Patienten aus unterschiedlichen EU-Ländern, Japan und den USA mit schwerer COVID-19-Erkrankung publiziert. In der behandelten Kohorte zeigte sich zu 68% eine Verbesserung hinsichtlich des Sauerstoffbedarfes bzw. der Intensivität der Beatnungsmaßnahmen bei den Patienten [5]. Die Aussagekraft dieser Beobachtung ist jedoch begrenzt aufgrund der geringen Fallzahl, eines relativ kurzen Follow-Up, möglicherweise inkompletter Datenerhebung und des Fehlens einer randomisierten Kontrollgruppe.

Seitens des Herstellers von Remdesivir, Fa. Gilead, wurden zwei internationale, multizentrische Phase III Studien (Akronym: SIMPLE) durchgeführt: die erste SIMPLE-Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von 5-tägigen- und 10-tägigen-Dosierungsschemata von Remdesivir bei Krankenhauspatienten mit schweren Manifestationen von COVID-19 [6]. Die zweite SIMPLE-Studie prüfte die Sicherheit und Wirksamkeit von 5-tägigen und 10-tägigen Dosierungsschemata bei Patienten mit mäßigen Manifestationen von COVID-19 im Vergleich zu *standard-of-care* [7].

Eine Zwischenanalyse der ersten SIMPLE-Studie zeigte, dass Patienten, die eine 10-tägige Behandlung mit Remdesivir erhielten, eine ähnliche Verbesserung des klinischen Status erzielten wie Patienten, die über 5 Tage behandelt wurden [8]. In der Subgruppenanalyse konnte festgestellt werden, dass Patienten, die während der Therapie mit Remdesivir invasiv beatmet wurden (inkl. ECMO-Versorgung), möglicherweise von einer 10-tägigen Behandlung profitierten. In der Gruppe mit 10-tägiger Therapie waren bis zum Tag 14 17% (7 von 41) der Patienten verstorben im Vergleich zu 40% (10 von 25) in der Gruppe mit 5-tägiger Therapie. Dieser numerische Unterschied wurde in anderen Subgruppen (nicht-invasive Beatmung, High-Flow Sauerstoffgabe, Low-Flow Sauerstoffgabe, Raumluft) nicht beobachtet. Der Vergleich der erreichten Verbesserung des klinischen Status zwischen den Patienten, die früh ( $\leq 10$  Tage nach Symptombeginn) und spät ( $> 10$  Tage nach Symptombeginn) die Behandlung mit Remdesivir begonnen haben, zeigte bessere Ergebnisse in der Patientengruppe, die die Therapie früher begonnen hatte: hier konnten bis zum Tag 14 62% der früh behandelten Patienten aus dem Krankenhaus entlassen werden, verglichen mit 49% der Patienten, bei denen die Therapie spät initiiert wurde. Bezüglich der Wirksamkeit von Remdesivir erlaubt jedoch diese Studie ohne Placebo-Kontrolle keine Rückschlüsse. Die Sicherheitsanalyse zeigt als die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit (bei 10% bzw. 9% der Patienten), Verstopfung (bei 7% der Patienten) und Erhöhung von Transaminasen (bei 6% bzw. 8% der Patienten). Bei 2,6% bzw. 3,6% der Patienten musste die antivirale Therapie aufgrund von Transaminasenanstieg vorzeitig abgebrochen werden [8].

Die Analyse der Ergebnisse der zweiten SIMPLE-Studie zeigte, dass Patienten mit moderater COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffsubstitution benötigen und mit Remdesivir über 5 Tage behandelt wurden, eine deutlichere klinische Verbesserung hatten als bei *standard-of-care* Versorgung [9]. Dieser Unterschied war zwar statistisch signifikant (odds ratio, 1.65; 95%CI, 1.09-2.48;  $p=0.02$ ), seine klinische Bedeutung ist aber ungewiss. Für die Patienten, die über 10 Tage

mit Remdesivir behandelt wurden (median 6 Tage) konnte nämlich dieser Effekt nicht gezeigt werden.

Das *National Institutes of Health* (NIH) führt eine multizentrische, doppelblinde randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie bei hospitalisierten COVID-19 Patienten durch (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial, ACTT-1*) [10]. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die Remdesivir erhielten, eine um 31% schnellere Genesungszeit hatten als Patienten, die Placebo erhielten ( $p < 0,001$ ). Genesung wurde hier definiert als der erste Tag innerhalb von 28 Tagen nach dem Studieneinschluss, an dem ein Patient die Kategorien 1 (keine Hospitalisierung, keine Einschränkung der Aktivität), 2 (keine Hospitalisierung, aber Einschränkung der Aktivität und/oder Sauerstoffbedarf) oder 3 (Hospitalisierung, aber kein Sauerstoffbedarf) einer *ordinal scale* (mit insgesamt 8 Kategorien) erfüllt. Insbesondere betrug die mediane Zeit bis zur Genesung 11 Tage bei Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden, verglichen mit 15 Tagen bei Patienten, die Placebo erhielten. Der Nutzen war am deutlichsten bei Patienten, die eine Sauerstoffs substitution benötigten (*recovery rate ratio* 1.47 (1.17–1.84)). Patienten unter einer mechanischen Beatmung oder extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) hatten hingegen keinen Benefit durch die Behandlung mit Remdesivir (*recovery rate ratio* 0.95 (0.64–1.42)). Dies weist darauf hin, dass eine antivirale Therapie in der späten Erkrankungsphase, in der hyperinflammatorische Prozesse im Vordergrund stehen, möglicherweise keinen Vorteil mehr bringt. Die Daten zur Mortalität nach 14 Tagen deuteten auf einen Überlebensvorteil für die Gruppe hin, die Remdesivir erhielt (7,1% vs. 11,9% in der Placebo-Gruppe). Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ( $p = 0,059$ ) [11].

Im Gegensatz zu den Analysen aus der SIMPLE- sowie ACTT-1-Studie zeigte eine chinesische multizentrische randomisierte Studie keinen signifikanten Vorteil im Bezug auf Sauerstoffbedarf, Länge des Krankenhausaufenthalts, des Zeitraums bis zur Entlassung oder hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität zugunsten der Remdesivir-Gruppe verglichen mit Placebo bei Patienten mit schwerer COVID-19. Die Dauer der invasiven Beatmung war in der Remdesivir-Gruppe numerisch kürzer (im Mittel 7 Tage versus 15,5 Tage in der Placebo-Gruppe), jedoch statistisch nicht signifikant [12]. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass die Gabe von Remdesivir innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn eine Verkürzung des Zeitraums bis zur klinischen Besserung (median 5 Tage) bewirken konnte. Dieser Effekt konnte für die Patientengruppe, bei der die Remdesivir-Therapie mehr als 10 Tage nach Symptombeginn initiiert wurde, nicht gezeigt werden. Eine statistische Signifikanz konnte für diesen Endpunkt jedoch nicht erreicht werden. Die 28-Tage-Mortalitätsrate war für die Placebo-Gruppe numerisch höher als für die Remdesivir-Gruppe, wenn der Therapiebeginn innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn stattfand (15% vs. 11%). Im Gegensatz dazu war die Mortalität bei einem späteren Therapiebeginn (>10 Tage nach Symptombeginn) höher in der Remdesivir- als in der Placebo-Gruppe (14% vs. 10%). Diese Unterschiede waren jeweils aufgrund der kleinen Kohorte und 2:1 Randomisierung statistisch nicht signifikant und zeigen lediglich eine Tendenz zugunsten eines früheren Einsatzes von Remdesivir [12].

Basierend auf den vorläufigen Ergebnissen der SIMPLE- und ACTT-1-Studie hat die US-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) eine *Emergency Use Authorization* (EUA) ausgestellt, um die Notfallanwendung von Remdesivir zur Behandlung einer vermuteten oder im Labor bestätigten COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf zu ermöglichen. Eine schwere Erkrankung wird in der EUA definiert als eine Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ )  $\leq 94\%$  bei Raumluft, Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff oder einer mechanischen Beatmung bzw. einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) [13].

Die Daten aus den genannten Studien und aus dem *Compassionate Use* Programm wurden auch intensiv durch die CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ausgewertet. Infolge der Empfehlung von CHMP vom 25. Juni 2020 erteilte die Europäische Kommission am 3. Juli 2020 eine bedingte Zulassung für das Remdesivir

(Veklury®) zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die zusätzliche Sauerstoffgabe benötigen [14, 15]. Trotz des verkürzten Verfahrens liegt der bedingten Zulassung eine gründliche Bewertung der Vorteile und Risiken des Arzneimittels zugrunde. Demnach überwiegt der Nutzen der sofortigen Verfügbarkeit von Remdesivir die potenziellen Risiken, die aus den noch nicht vorliegenden vollständigen klinischen Daten resultieren könnten. Der Hersteller Fa. Gilead ist verpflichtet, bis Dezember 2020 Abschlussberichte seiner Remdesivir-Studien bereitzustellen. Weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit werden gesammelt und regelmäßig überprüft.

### Erkenntnis:

Die bedingte Zulassung von Remdesivir in der Europäischen Union (EU) basiert auf der Empfehlung von CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), der die Analysen der aktuell vorliegenden Studienergebnisse (insbesondere die Zwischenergebnisse der Phase 3-Studien ACCT-I und SIMPLE) zugrunde liegen. Gemäß der bedingten Zulassung kann das Remdesivir (Veklury®) zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die zusätzliche Sauerstoffgabe benötigen, eingesetzt werden [15]. Trotz der breit formulierten bedingten Zulassung, die *alle* sauerstoffpflichtigen Patienten (unabhängig von der Art der Sauerstoffapplikation) umfasst, wird in der Fachinformation gleichzeitig darauf hingewiesen, dass die ACTT-1-Studie keinen Benefit für bereits beatmete oder mittels ECMO versorgte Patienten zeigt [16].

Die Autoren vertreten die Meinung, dass ein Behandlungsbeginn in der Frühphase der Erkrankung bei Hochrisikokonstellation und sauerstoffpflichtigen Patienten erstrebenswert zu sein scheint, da ein späterer Einsatz (> 10 Tage nach Symptombeginn) vermutlich keinen Vorteil mehr bringt und ggf. sogar nachteilig sein kann. Eine antivirale Therapie in der hyperinflammatorischen Phase von COVID-19 bringt nach der aktuellen Datenlage keinen Benefit (siehe dazu auch den Artikel über den Zeitpunkt der antiviralen Therapie der Fachgruppe COVRIIN unter [www.rki.de/covid-19-covriin](http://www.rki.de/covid-19-covriin)). Ebenfalls fraglich erscheint aufgrund der vorläufigen Studienerkenntnisse der Benefit für Patienten mit mechanischer Beatmung, inkl. ECMO. Der Erfahrung der Autoren nach werden Patienten mit COVID-19-Erkrankung häufig erst nach klinischer Verschlechterung der Symptome mehrere Tage nach ihrem Beginn vorstellig und befinden sich bei der stationären Aufnahme nicht selten bereits in dieser späten Erkrankungsphase. Bei der Entscheidung über den Einsatz von Remdesivir steht daher der zeitliche Kontext im Vordergrund. Bei schwer erkrankten Patienten, die sich in der Frühphase von COVID-19 befinden und ein relevantes Risiko für eine weitere Verschlechterung inkl. Notwendigkeit einer invasiven Beatmung aufweisen, stellt die bedingte Zulassung von Remdesivir eine Therapieoption dar, die unbedingt geprüft werden sollte. Dieses Vorgehen entspricht den Daten der ACTT-1-Studie, die einen möglichen Überlebensvorteil für diese Patientengruppe zeigen [11].

Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir bei COVID-19 muss noch anhand weiterer Daten in klinischen Studien untersucht werden, um besser beurteilbar zu sein. Ebenso ist eine systematische Erfassung aller unerwünschten Wirkungen von Remdesivir weiterhin erforderlich.

Die Autoren vertreten die Meinung, dass ein Einsatz außerhalb der aktuellen bedingten Zulassung (*Off-Label-Use*) oder außerhalb der klinischen Studien nur in Ausnahmesituationen bei schwerkranken Patienten gerechtfertigt sein könnte. In solchen Situationen wird eine infektiologische Beratung empfohlen. Diese kann z.B. über das nächstgelegene Universitätsklinikum, infektiologisches Zentrum ([www.dgi-net.de](http://www.dgi-net.de)) oder STAKOB-Behandlungszentrum ([www.rki.de/stakob](http://www.rki.de/stakob)) erfolgen. Die STAKOB-Behandlungszentren halten spezielle Beratungskapazitäten für Patienten mit SARS-CoV-2-Infektionen vor.

Über eine Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit wurde Remdesivir für die Behandlung von hospitalisierten Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung bereitgestellt. Es kann über ausgewählte Krankenhausapotheken angefordert werden ([www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung](http://www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung)). Ausführliche Hinweise zur Dosierung, Verabreichungsform und Therapiedauer basieren auf der dem Medikament beiliegenden englischsprachigen Fachinformation [16].

Demnach wird das Medikament folgendermaßen eingesetzt:

- Loading Dose von 200 mg iv Remdesivir an Tag 1
- gefolgt von Erhaltungsdosis von 100 mg iv Remdesivir ixtgl. über weitere 4 Tage
- bei ausbleibender klinischer Besserung ggf. Verlängerung der Therapiedauer um bis zu 5 weitere Tage (auf insgesamt 10 Tage)

Veklury® ist in 2 unterschiedlichen Formulierungen zugänglich: als Pulver (100 mg/Phiole) zur Herstellung eines Konzentrates sowie als Ampulle mit fertigem Konzentrat (5 mg/ml). Zur Herstellung des Konzentrates sowie zu seiner weiteren Verdünnung in 0,9% NaCl sollen die Vorgaben in der Fachinformation (Punkt 6.6. der Fachinformation, Tabelle 4) beachtet werden [16]. Die Ampullen mit dem fertigen Konzentrat sollen im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) aufbewahrt werden. Die verdünnte Remdesivirlösung darf vor der Verabreichung bis zu 4 Stunden bei unter 25 °C oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Zur Therapieüberwachung wird die tägliche Kontrolle der Nieren- und Leberfunktionsparameter empfohlen. Von einem Einsatz von Remdesivir bei einer GFR < 30 ml/min wird abgeraten, da es keine pharmakokinetischen Daten für Remdesivir bei schwergradiger Niereninsuffizienz gibt. Eine unerwünschte Akkumulation von Betadex-Sulfobutylether-Natrium (Zusatzstoff der Remdesivir-Formulierung) wäre bei diesen Patienten auch möglich [16]. Die Therapie mit Remdesivir soll unterbrochen werden bei Anstieg von ALT und/oder AST  $\geq 5 \times \text{ULN}$  oder bei ALT Anstieg in Kombination mit Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR. Alle potenziellen unerwünschten Nebenwirkungen sollen innerhalb von 24h an den Hersteller (Fa. Gilead) sowie an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die zuständigen Bundesoberbehörde, an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemeldet werden (<https://humanweb.pei.de/>).

### **Quellen:**

- [1] Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaal3653.
- [2] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11(1):222
- [3] deWitE, FeldmannF, CroninJ et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(12):6771–6
- [4] Williamson BN et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020:2020.2004.2015.043166
- [5] Grein J et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020
- [6] Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>

- [7] Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>
- [8] Goldmann JD, , Lye DCB, Hui DS et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. NEJM, May 7, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
- [9] Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19 A Randomized Clinical Trial. JAMA.doi:10.1001/jama.2020.16349 Published online August 21, 2020.
- [10] Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705> (abgerufen 17.06.2020)
- [11] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print.
- [12] Yeming Wang DZ, Guanhua Du, Ronghui Du, Chen Wang: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2020
- [13] <https://www.fda.gov/media/137564/download>. (abgerufen 17.06.2020)
- [14] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-veklury\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-veklury_en.pdf)
- [15] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19/remdesivir-section>, abgerufen am 04.07.2020
- [16] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf)

**Autoren:**

T. Feldt, C. Karagiannidis, S. Mager, A. Mikolajewska, A. Uhrig, O. Witzke, T. Wolf

**Letztes Bearbeitungsdatum:** 25.08.2020