

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remdesivir (Veklury®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zbAM	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zbAM	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zbAM	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: CoV-Replikations- und Lebenszyklus	7
Abbildung 2: RDV-Wirkmechanismus	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3CLpro	C30 Endopeptidase (3C-like protease)
ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-Triphosphat
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019
EC50	Mittlere effektive Konzentration (Half Maximal Effective Concentration)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ExoN	Exoribonuklease
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MP	Monophosphat
NA	Nukleotid-Analogon
nsp	Nichtstrukturprotein
PLpro	Papain-like Protease
PZN	Pharmazentralnummer
RdRp	RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-Dependent RNA-Polymerase)
RDV	Remdesivir
(ss)RNA	(Einzelsträngige [single-stranded]) Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RTC	Replikase-Transkriptase-Komplex (Replicase-Transcriptase-Complex)
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
TP	Triphosphat
U	Uracil
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zbAM

Wirkstoff:	Remdesivir
Handelsname:	Veklury®
ATC-Code:	noch nicht zugewiesen
ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zbAM

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16756154 ^a	EU/1/20/1459/001	RDV 100 mg	1 Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
16756148	EU/1/20/1459/002	RDV 100 mg	1 Durchstechflasche Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

a: Das Konzentrat wird hier der Vollständigkeit halber mit aufgeführt, das Inverkehrbringen ist jedoch nicht geplant.
EU=Europäische Union, PZN=Pharmazentralnummer, RDV=Remdesivir

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) Veklury[®] enthält den Wirkstoff Remdesivir (RDV). Das Nukleotid-Analogon (NA) RDV hemmt als Inhibitor der viralen Ribonukleinsäure (RNA)-Polymerase die Virusreplikation direkt. RDV wurde bereits ab Januar 2020 im Rahmen des Compassionate Use¹ zur Behandlung von Patienten mit der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) international eingesetzt, ab März erfolgte der Einsatz auch in Deutschland. Am 3. Juli 2020 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur für RDV offiziell eine bedingte Zulassung zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, erteilt. Im Zuge des Bewertungsverfahrens wurde am 21. Dezember 2020 eine Änderung des Anwendungsgebiets mit einer Einschränkung der Art des Sauerstoffbedarfs, auf Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn, von der Europäischen Kommission beschlossen [1].

RDV wurde zwar primär für die Behandlung der Erkrankung durch das Ebola-Virus, gleichzeitig jedoch auch unter dem Aspekt einer potenziellen Wirksamkeit gegen weitere durch RNA-Viren verursachte Erkrankungen entwickelt [2]. Entsprechend weist RDV eine antivirale Breitspektrum-Aktivität gegen mehrere virale Pathogene auf. Zu den Viren, bei denen RDV sowohl in vitro als auch in vivo (im Tiermodell) Wirksamkeit gezeigt hat, gehören neben dem Ebola-Virus auch das Middle East Respiratory Syndrome (MERS)- und das Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV) [3-6]. Das neuartige SARS-CoV-2, der Erreger von COVID-19, weist unter anderem strukturelle Ähnlichkeiten mit MERS-CoV und SARS-CoV auf [7]. In-vitro-Tests zeigten, dass RDV auch gegen SARS-CoV-2 aktiv ist [7, 8]

¹ Compassionate Use bezeichnet den Einsatz von noch nicht zugelassenen Arzneimitteln in besonderen Härtefällen (Arzneimittel-Härtefallprogramm).

und neue Untersuchungen belegen, dass RDV die Replikation von SARS-CoV-2 in menschlichen Lungenzellen und primären Epithelkulturen der menschlichen Atemwege stark hemmt (EC₅₀=0,01 mM). Auch im in-vivo-Modell zeigte sich die antivirale Wirksamkeit von RDV [9]. Die strukturelle Ähnlichkeit von SARS-CoV-2 mit MERS-CoV und SARS-CoV und die belegte antivirale Breitspektrum-Aktivität von RDV führten vor dem Hintergrund fehlender zugelassener therapeutischer Optionen für die Behandlung der COVID-19 dazu, dass RDV bereits kurze Zeit nach dem ersten Auftreten von COVID-19 in Einzelfällen bei Patienten eingesetzt wurde.

Vor der Beschreibung des Wirkmechanismus von RDV wird zunächst der Replikationszyklus von SARS-CoV-2 und die Rolle der Zielstruktur von RDV, der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RdRp) kurz beschrieben. Der CoV-Lebenszyklus beginnt mit dem Eindringen des Virus in die Wirtszelle und der Freisetzung der viralen RNA. Diese wird einerseits zur Bildung der viralen Proteine und andererseits für die Synthese der neuen RNA benötigt. Die neu gebildeten Viren gelangen durch Exozytose aus der Zelle (siehe Abbildung 1) [10].

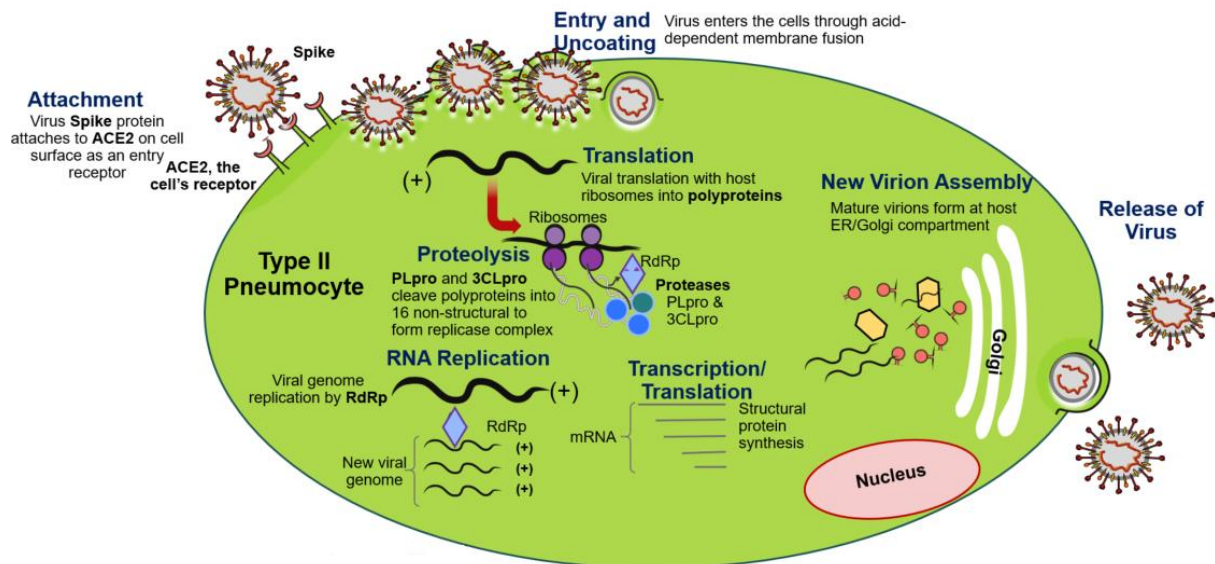


Abbildung 1: CoV-Replikations- und Lebenszyklus

Quelle: Modifiziert nach [10]

3CLpro=C30 Endopeptidase, ACE2=Angiotensin-konvertierendes Enzym 2, PLpro=Papain-like Protease, RNA=Ribonukleinsäure, RdRp=RNA-abhängige RNA-Polymerase

In einem ersten Schritt binden die an der Oberfläche von SARS-CoV-2 befindlichen Spike-Proteine an das in der Zellmembran verankerte Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2). Dabei interagiert das virale Spike-Protein mit dem ACE2-Rezeptor und der membranabhängigen Protease TMPRSS2 der Wirtszelle, die als Kofaktor fungiert und die Spike-Proteine aktiviert [11-13]. ACE2 ist der wichtigste zelluläre Rezeptor für SARS-CoV-2 und wird hauptsächlich in Epithelzellen der Lunge aber auch in Zellen des Herzens, der Niere, der Blase, der Speiseröhre und des Magen-Darm-Trakts exprimiert, wodurch diese Organe anfälliger für eine Infektion mit SARS-CoV-2 sind [14]. Die nach dem Eindringen des Virus in

der Wirtszelle freigesetzte RNA stellt den Bauplan für die Synthese der viralen Proteine und der virale RNA dar.

Das SARS-CoV-2-Genom besteht aus einer einzelsträngigen RNA positiver Polarität, der sogenannten (+)ssRNA, die direkt zur Translation viraler Proteine genutzt wird [15-17]. Dabei erfolgt als erstes die Synthese zweier aus mehreren Funktionseinheiten bestehender Polyproteine pp1a und pp1ab, die konsekutiv proteolytisch von den Proteasen 3CL_{pro} und PL_{pro} in 16 virale Nichtstrukturproteine (nsp) gespalten werden [17, 18] um einen Replikations-Transkriptions-Komplex (RTC) zu formen. Das nsp12, das für das Enzym RdRp kodiert, bildet gemeinsam mit den zuvor proteolytisch gespaltenen Kofaktoren nsp7 und nsp8 die Kernkomponenten für die CoV-RNA-Synthese [16, 19, 20], respektive den Polymerase-Komplex [7]. Die Vermehrung der viralen ssRNA erfolgt dann über einen komplementären (-)-Strang als Matrize für weitere (+)-Stränge. Von den neu synthetisierten RNA-Strängen werden wiederum virale Polyproteine translatiert. So können sich die Viruskomponenten in der infizierten Zelle sehr schnell replizieren. Der gesamte Prozess der Polyproteinsynthese und Genomreplikation erfolgt im Zytoplasma der Zelle in Assoziation mit intrazellulären Membrankompartimenten. Liegen in der Wirtszelle virale Proteine und RNA-Genome in ausreichender Menge vor, werden diese Komponenten mit Hilfe des endoplasmatischen Retikulums und dem Golgi-Apparat zu infektiösen Virionen zusammgebaut und durch Exozytose freigesetzt [10, 15, 16, 21, 22]. Dabei weisen CoV eine Besonderheit auf: Sie besitzen eine Proof-Reading-Funktion in Form einer viralen Exoribonuklease (ExoN), die sich in der N-terminalen Domäne von nsp14 befindet. Zur Durchführung des Proof-Readings interagiert diese CoV-ExoN mit dem sehr prozessiven Polymerase-Komplex [7].

Die RdRp der RNA-Viren ist aufgrund ihrer Schlüsselrolle bei der RNA-Synthese, dem Fehlen von Homologen und der konservierten (im Lauf der molekularen Evolution nicht oder nur geringfügig veränderten) Sequenz und Struktur eine ideale Zielstruktur für antivirale Substanzen. Als virale RdRp-Inhibitoren mit breitem Wirkungsspektrum stellen NA daher eine vielversprechende Klasse für die Therapie von COVID-19 dar. Zum Wirkmechanismus der NA wird angenommen, dass diese durch ihren Einbau in die virale RNA entweder einen Kettenabbruch bewirken oder zu einer Zunahme der Mutationen und letztendlich zu nicht lebensfähigen Genomen führen (tödliche Mutagenese). Maßgeblich für die Wirksamkeit der NA ist dabei die Unfähigkeit der viralen RdRp, NA-Triphosphate (TP) von endogenen Nukleotid-TP zu unterscheiden. Zudem weisen NA im Vergleich zu anderen antiviralen Medikamenten eine relativ hohe Resistenzbarriere auf, was insofern relevant ist, als dass Escape-Varianten die virale Replikation erheblich zu beeinträchtigen scheinen [7]. Eine Herausforderung für die NA-Entwicklung stellt die Existenz der CoV-ExoN dar, da sie eingebaute NA wieder aus der viralen RNA entfernen kann [7], wodurch die Identifizierung und Entwicklung wirksamer antiviraler Nukleoside gegen CoV bislang erschwert wurde [3].

RDV ist ein Nukleotid-Prodrug, das in den Wirtszellen zum pharmakologisch aktiven Nukleosid-TP metabolisiert wird. RDV-TP wirkt in der Zelle als NA des Adenosin-Triphosphats (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in die neu entstehenden RNA-Ketten [1, 23]. Dabei wirkt RDV-TP nicht SARS-CoV-2-spezifisch,

sondern kann als Substrat für unterschiedliche virale RdRp-Enzyme oder -Komplexe eingesetzt werden [23]. Streng genommen ist die Bezeichnung Polymerase-Inhibitor für den Wirkmechanismus von RDV also nicht korrekt. Während der Replikation der viralen RNA in infizierten Wirtszellen durch die SARS-CoV-2-RdRp führt der Einbau von RDV-TP in die neu entstehende virale RNA konsekutiv zu einer verzögerten Störung des Kopiervorgangs nach genau drei weiteren RNA-Bausteinen. Aufgrund der Struktur von RDV wird der Einbau eines vierten Bausteins nicht mehr zugelassen und somit die RNA-Synthese sowie die weitere Vermehrung des Virus gehemmt. Die RdRp Proof-Reading Mechanismen verhindern, dass es durch den Einbau von RDV zu einer kompletten Blockade der RNA-Synthese kommt, können jedoch die Wirkung von RDV nicht vollständig aufheben. RDV scheint sich der Erkennung durch die virale ExoN – SARS-CoV-2 Proof-Reading-Funktion – zumindest teilweise entziehen zu können; der genaue Mechanismus dieser Umgehung ist derzeit noch nicht bekannt. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass sich, nach der Hemmung der RNA-Synthese, RDV so mit dem aktiven Zentrum der RdRp verbindet, dass die Proof-Reading-Funktion der viralen 3'-Exonuklease zumindest teilweise beeinträchtigt wird [24].

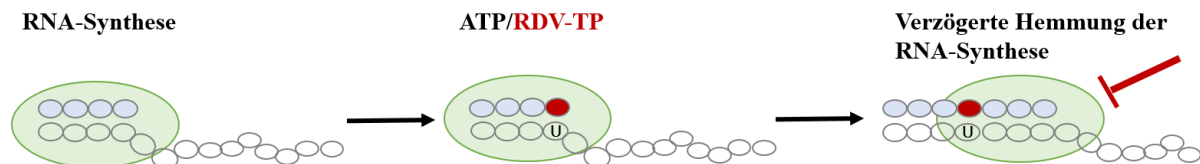


Abbildung 2: RDV-Wirkmechanismus

Quelle: modifiziert nach [23]

ATP=Adenosin-Triphosphat, RDV=Remdesivir, TP=Triphosphat, RNA=Ribonukleinsäure, U=Uracil

In-vitro inhibiert RDV alle bisher getesteten menschlichen und tierischen CoV, einschließlich SARS-CoV-2; gegenüber SARS- und MERS-CoV konnte seine antivirale Wirkung auch im Tiermodell gezeigt werden [7, 23, 25, 26]. Studien mit SARS-CoV zeigten zudem, dass durch zwei Mutationen – die beiden Resistenzmutanten F480L und V557L in nsp12 – in der RdRp-Domäne ein partieller Resistenzphänotyp hervorgerufen werden könnte. Zwar hat keine der beiden Mutationen direkte Auswirkungen auf die katalytische Stelle oder die substratbindende Tasche, allerdings wirken sie sich wahrscheinlich auf die Genauigkeit der viralen RdRp aus [7], beeinträchtigten so die Replikation, respektive die Fitness des Virus und bewirken damit eine geringgradige Resistenz gegenüber RDV. In vitro kommt es jedoch zu einem kompletten Verlust der viralen Fitness und im Tiermodell zu einer verringerten Pathogenität, was darauf hindeutet, dass diese Mutationen weder das Auftreten der Erkrankung begünstigen noch in der Natur erhalten bleiben [3].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) (siehe Abschnitt 5.1).	nein	21. Dezember 2020 ^b	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: RDV erhielt am 3. Juli 2020 von der EMA eine bedingte Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet: Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (siehe Abschnitt 5.1). Am 21. Dezember 2020 wurde eine Änderung des Anwendungsgebiets mit einer Einschränkung der Art des Sauerstoffbedarfs, auf Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn, von der Europäischen Kommission beschlossen [1].</p> <p>COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, EMA=Europäische Arzneimittel-Agentur, RDV=Remdesivir</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von RDV entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zbAM

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zum Wirkmechanismus von RDV wurden anhand der Fachinformation sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Veklury® (Remdesivir). Stand der Information: Dezember 2020.

- [2] Siegel D, Hui HC, Doerffler E, Clarke MO, Chun K, Zhang L, et al. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *J Med Chem.* 2017 Mar 9;60(5):1648-61.
- [3] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 2018 Mar 6;9(2).
- [4] de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Mar 24;117(12):6771-6.
- [5] Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396).
- [6] Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.* 2016 Mar 17;531(7594):381-5.
- [7] Shannon A, Le NT, Selisko B, Eydoux C, Alvarez K, Guillemot JC, et al. Remdesivir and SARS-CoV-2: Structural requirements at both nsp12 RdRp and nsp14 Exonuclease active-sites. *Antiviral Res.* 2020 Apr 10;178:104793.
- [8] Li JY, You Z, Wang Q, Zhou ZJ, Qiu Y, Luo R, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect.* 2020 Mar;22(2):80-5.
- [9] Pruijssers AJ, George AS, Schafer A, Leist SR, Gralinski LE, Dinnon KH, 3rd, et al. Remdesivir Inhibits SARS-CoV-2 in Human Lung Cells and Chimeric SARS-CoV Expressing the SARS-CoV-2 RNA Polymerase in Mice. *Cell Rep.* 2020 Jul 21;32(3):107940.
- [10] Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem.* 2020 Mar 2;21(5):730-8.
- [11] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-80 e8.
- [12] Sungnak W, Huang N, Becavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020 May;26(5):681-7.
- [13] Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 10;21(7).
- [14] Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Apr;14(2):185-92.
- [15] Pooladanda V, Thatikonda S, Godugu C. The current understanding and potential therapeutic options to combat COVID-19. *Life Sci.* 2020 Aug 1;254:117765.
- [16] Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. *Heliyon.* 2020 Aug;6(8):e04743.
- [17] Huang B, Ling R, Cheng Y, Wen J, Dai Y, Huang W, et al. Characteristics of the Coronavirus Disease 2019 and related Therapeutic Options. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020 Sep 11;18:367-75.

- [18] Gyebi GA, Ogunro OB, Adegunloye AP, Ogunyemi OM, Afolabi SO. Potential inhibitors of coronavirus 3-chymotrypsin-like protease (3CL(pro)): an in silico screening of alkaloids and terpenoids from African medicinal plants. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 May 18;1-13.
- [19] Peng Q, Peng R, Yuan B, Zhao J, Wang M, Wang X, et al. Structural and Biochemical Characterization of the nsp12-nsp7-nsp8 Core Polymerase Complex from SARS-CoV-2. *Cell Rep*. 2020 Jun 16;31(11):107774.
- [20] Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells*. 2020 May 20;9(5).
- [21] Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020 Jul;24:91-8.
- [22] Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020 Apr 22.
- [23] Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem*. 2020 Apr 13.
- [24] Kokic G, Hillen HS, Tegunov D, Dienemann C, Seitz F, Schmitzova J, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nat Commun*. 2021 Jan 12;12(1):279.
- [25] Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020 Apr 10;295(15):4773-9.
- [26] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2020 May 16;395(10236):1569-78.