

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remdesivir (Veklury®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

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)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 31.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	65
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	65
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	66
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	67
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	67
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	68

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 69

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Erfasste Symptome für COVID-19-Fälle in Deutschland (Meldedaten).....	16
Tabelle 3-2: Klinische Klassifikation der COVID-19 nach Schweregrad	17
Tabelle 3-3: Durchschnittliche Anzahl der SARS-CoV-2-Neuinfektionen pro Woche	32
Tabelle 3-4: Angenommene Entwicklung der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 über fünf Jahre.....	39
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-6: Herleitung des Anteils der Patienten mit Sauerstoffbedarf (Low- oder High- Flow Sauerstofftherapie zu Behandlungsbeginn)	41
Tabelle 3-7: GKV-Patienten in der Zielpopulation für RDV.....	41
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM).....	42
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT).....	49
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM und zVT)	50
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zbAM und zVT)	51
Tabelle 3-12: Kosten des zbAM und der zVT	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zbAM und zVT).....	54
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient).....	55
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient)....	56
Tabelle 3-17: Empfohlene Infusionsrate für verdünntes RDV-Konzentrat ² /für rekonstituiertes und verdünntes RDV-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	61
Tabelle 3-18: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	66
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	66
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zbAM zu seiner Anwendung angeführt sind.....	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: COVID-19-Stadien	18
Abbildung 2: Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle nach KW des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach MW. (Stand: 23. März 2021, 0:00 Uhr)	28
Abbildung 3: Im DIVI-Intensivregister erfasste intensivmedizinisch behandelte COVID-19-Fälle (Stand: 23. März 2021, 12:15 Uhr)	28
Abbildung 4: Anzahl der gemeldeten COVID-19 Fallzahlen des jeweiligen Beobachtungstages (Stand 23. März 2021, 12:15 Uhr).	29
Abbildung 5: An das RKI übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Sterbewoche; 74.304 COVID-19-Todesfälle mit Angabe des Sterbedatums (Stand: 23. März 2021, 0:00 Uhr).	30
Abbildung 6: An das RKI übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Altersgruppe und Geschlecht; Angaben verfügbar für 74.752 Todesfälle (Stand: 23. März 2021, 0:00 Uhr).....	31
Abbildung 7: Darstellung der COVID-19-Fälle und Anteil der Verstorbenen sowie Anteil der Hospitalisierten, jeweils bezogen auf die Anzahl mit entsprechenden Angaben in MW 10-53 2020 und MW 01-11 2021 ^a (Datenstand: 23. März 2021; 0:00 Uhr).....	35
Abbildung 8: Darstellung der 7-Tage-Inzidenz der COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppe und MW (2.636.538 Fälle mit entsprechenden Angaben in den MW 11-53 2020 und MW 01-11 2021; Stand 23. März 2021, 0:00 Uhr).	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)
AHA+L	Abstand halten, Hygiene beachten, Alltagsmasken tragen und Lüften
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARDS	Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
(H)CoV	(Endemisches) Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HFNC	High-Flow Nasenkanüle (High-Flow Nasal Cannula)
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IL	Interleukin
ITS	Intensivstation
IU	International Unit
KW	Kalenderwoche

Abkürzung	Bedeutung
LDH	Lactatdehydrogenase
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MW	Meldewoche
NT-proBNP	N-terminales Pro-B-Natriuretisches Peptid
OATP	Organischer Anion-Transporter (Organic Anion-Transporting Polypeptide)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glykoprotein
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PICS	Post-Intensivpflege-Syndrom (Post-Intensive Care Syndrome)
PIMS	Pädiatrisches inflammatorisches multisystemisches Syndrom
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RdRp	RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-Dependent RNA-Polymerase)
RDV	Remdesivir
RKI	Robert Koch-Institut
(m)RNA	(Boten [Messenger]-) Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SpO ₂	Periphere kapillare Sauerstoffsättigung
STAKOB	Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (Standardized Reporting Of Secondary Data Analyses)
TSS	Toxic Shock Syndrom
UE	Unerwünschtes Ereignis
VOC	Variant of Concern
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Remdesivir (RDV) 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 der Fachinformation). Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation darf RDV nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) [1].

Im Folgenden wird auf den Verweis der gemäß Fachinformation weiteren zu beachtenden Abschnitte verzichtet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) herangezogen:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT für RDV für das Anwendungsgebiet COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, hat am 12. August 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-180) stattgefunden [2].

Die zVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Als Therapie nach Maßgabe des Arztes wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von Patienten mit COVID-19 gewährleistet [2].

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden der Fachinformationen zu RDV [1] und der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs entnommen [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-180. Remdesivir zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung. 12. August 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Coronaviren (CoV) können sowohl Menschen als auch verschiedene Tiere infizieren, darunter Vögel und Säugetiere. Beim Menschen lösen CoV verschiedene Krankheiten aus, von gewöhnlichen Erkältungen bis hin zu gefährlichen oder sogar potenziell tödlich verlaufenden Krankheiten wie dem Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) oder dem Middle East Respiratory Syndrome (MERS) [1, 2].

COVID-19 ist eine Infektion der Atemwege, die durch ein erstmals im Dezember 2019 in Wuhan, China, aufgetretenes neuartiges CoV (SARS-CoV-2, CoV-2; ehemals 2019-nCoV) verursacht wird [3]. Damit ist SARS-CoV-2 eines von insgesamt sieben bekannten humanpathogenen CoV [1].

Durch das hohe Ansteckungspotenzial und der leichten Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 hat sich die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit weltweit ausgebreitet und wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 30. Januar 2020 erst als „gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite“ und am 11. März 2020 als Pandemie eingestuft [4, 5].

Laut dem Robert Koch-Institut (RKI) handelt es sich um eine nicht nur in Deutschland, sondern weltweit sehr dynamische und ernst zu nehmende Situation mit nach wie vor steigenden Fallzahlen [6]. In Deutschland kam es nach einem durch die entsprechenden Maßnahmen (darunter AHA+L-Regeln [Abstand halten, Hygiene beachten, Alltagsmaske tragen und Lüften] sowie tiefgreifende Maßnahmen zur Kontaktreduzierung) bedingten Plateau im Sommer 2020 im vierten Quartal zu einem starken und teils exponentiellen Anstieg der Neuinfektionen und damit einhergehend zu einem deutlichen Anstieg der intensivmedizinisch behandelten Personen und auch der Anzahl der Todesfälle. Zwar konnte die Dynamik der Neuinfektionen durch die Verschärfung der beschriebenen Maßnahmen erneut eingedämmt werden und auch die Fallzahlen sinken mit leichten Schwankungen seit Mitte Januar 2021, allerdings ist die Situation nach wie vor als fragil einzuschätzen.

Zudem ist die Dynamik der Verbreitung einiger neuer Varianten (B.1.1.7, B.1.351 und B.1.1.28) besorgniserregend: Zwar ist derzeit noch unklar, wie sich diese neue Varianten von SARS-CoV-2, die auch in Deutschland bereits nachgewiesen wurden, auf die Situation in Deutschland auswirken werden, aber es besteht aufgrund der vorliegenden Daten hinsichtlich

einer erhöhten Übertragbarkeit der Varianten die Möglichkeit einer Verschlimmerung der Lage. Daher schätzt das RKI die Gefährdung für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland derzeit (Stand: 26. Februar 2021) insgesamt weiterhin als sehr hoch ein [6]. Laut dem täglichen Lagebericht des RKI zu COVID-19 wurden bis dato in Deutschland insgesamt 2.674.710 laborbestätigte COVID-19-Fälle gemeldet, darunter 74.964 Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19 (Stand: 23. März 2021). Davon sind mittlerweile etwa 2.433.800 COVID-19-Erkrankte genesen, so dass aktuell von etwa 165.900 infizierten Personen auszugehen ist [7].

Derzeit sind vier Impfstoffe zugelassen, die in Deutschland seit dem 27. Dezember 2020 in Abhängigkeit ihrer jeweiligen Zulassung verimpft werden – dazu gehören zwei Boten-Ribonukleinsäure (mRNA)-basierte Impfstoffe (Biontech/Pfizer und Moderna) sowie zwei Vektor-basierte Impfstoffe (AstraZeneca/Oxford und Janssen-Cilag International N.V.) [8-11]. Weitere Impfstoffe befinden sich in der Entwicklung wie beispielsweise der mRNA-Impfstoff von CureVac, allerdings gibt es neben den erfolgreichen Entwicklungen wirksamer Vakzine auch Rückschläge: Das Unternehmen Merck hat am 25. Januar 2021 bekannt gegeben, dass die Entwicklung zweier Impfstoff-Kandidaten wegen unzureichender Immunantwort eingestellt wird [12] und die Zulassung des Impfstoffs von Sanofi wird sich nach Angaben des Unternehmens bis in das Jahr 2022 verzögern [13]. Aktuell sind nach Angaben des RKI in Deutschland lediglich 7.698.450 Personen (Impfquote: 9,3%) einmal und 3.416.612 Personen (Impfquote: 4,1%) zweimal geimpft, so dass weder kurz- noch mittelfristig von einem maßgeblichen impfbedingten Rückgang der Neuinfektionsraten auszugehen ist (Stand: 23. März 2021) [7].

CoV haben genetische Korrekturlesemechanismen und die genetische Variabilität der SARS-CoV-2-Sequenz ist entsprechend sehr gering; nach derzeitigem Kenntnisstand ist die wichtigste Zielstruktur für die Wirkung neutralisierender Antikörper das Spike-Protein. Trotz der Stabilität des Virus können durch natürliche Selektion dennoch seltene, für das Virus vorteilhafte Mutationen entstehen [14] – so erwerben die Viren im Laufe der weltweiten Verbreitung von SARS-CoV-2 im Menschen eine zunehmende Anzahl von polymorphen Nukleotidpositionen in verschiedenen Leserastern des viralen Genoms (wie z. B. die Nichtstrukturproteine [nsp]2 und nsp6 sowie die Ribonukleinsäure (RNA)-abhängige RNA-Polymerase [RdRp]), anhand derer die Viren in Linien unterteilt werden können. Es wird derzeit intensiv untersucht, ob, respektive in welcher Form sich bestimmte Mutationen auf die Eigenschaften des Virus hinsichtlich Übertragbarkeit, Virulenz oder Immunogenität auswirken [1]. Virusvarianten, die die D614G-Spike-Mutation aufweisen, waren zu Beginn der Pandemie noch selten, haben sich aber mittlerweile zur weltweit dominierenden SARS-CoV-2-Variante entwickelt, was auf eine höhere Infektiosität und Viruslast zurückgeführt wird. Es konnten jedoch bisher noch keine Auswirkungen auf den Schweregrad der Erkrankung, respektive die Hospitalisierungsraten nachgewiesen werden [14].

Mitte Dezember 2020 wurde über die zunehmende Verbreitung einer weiteren besorgniserregenden Variante (Variant of Concern [VOC]), der sogenannten SARS-CoV-2 VOC 202012/01 aus dem Vereinigten Königreich berichtet. Diese Viren gehören der Linie

B.1.1.7 (501Y.V1) an, breiten sich seit September 2020 mit Schwerpunkt im Süden und Südosten Großbritanniens aus und wurden inzwischen auch in Deutschland nachgewiesen. Sie weisen eine ungewöhnlich hohe Anzahl an nicht-synonymen Polymorphismen im Spike-Protein und anderen Genombereichen auf, von denen unter anderem die phänotypischen Eigenschaften der Viren, wie beispielsweise die Affinität für das zelluläre ACE2-Rezeptorprotein (N501Y), beeinflusst werden könnten. Epidemiologische und phylodynamische Daten/Modellierungen deuten auf eine höhere Reproduktionszahl hin, so dass inzwischen davon ausgegangen wird, dass diese Virusvariante eine leichtere Übertragbarkeit aufweist. Des Weiteren deutet die, wenn auch bislang begrenzte Datenlage darauf hin, dass diese Variante mit einer erhöhten Fallsterblichkeit einhergehen könnte [1].

Darüber hinaus wurde im Dezember 2020 erstmals das vermehrte Auftreten einer weiteren, ebenfalls mit einer erhöhten Übertragbarkeit assoziierten, SARS-CoV-2-VOC (B.1.351, 501Y.V2) in Südafrika berichtet, die zahlreiche nicht-synonyme Mutationen im S-Protein aufweist. Die Polymorphismen K417N und E484K, die bei dieser Variante auftreten, mindern die Sensitivität gegen neutralisierende Antikörper – ein möglicher Hinweis auf eine reduzierte Wirksamkeit der Immunantwort nach Infektion, respektive Impfung. Eine weitere identifizierte SARS-CoV-2-VOC, die von der Linie B.1.1.28 abstammt, B.1.1.28 P.1 (501Y.V.3), zirkuliert im brasilianischen Staat Amazonas. Aufgrund der Ähnlichkeit zu der aus Südafrika beschriebenen Variante werden auch für diese Variante eine erhöhte Übertragbarkeit, respektive verringerte Effektivität neutralisierender Antikörper diskutiert [1].

Da die Immunantwort aus mehreren Komponenten besteht, bedeutet eine potenziell geringere Effektivität neutralisierender Antikörper allein jedoch nicht, dass derartige Viren impfresistent sind; die Wirksamkeit von Impfstoffen bezüglich der drei genannten Varianten wird aktuell geprüft [2]. Erste in-vitro-Untersuchungen deuten bereits darauf hin, dass die zugelassenen mRNA-Impfstoffe auch gegen Viren der Linien B.1.1.7 effektiv wirken [1]. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Zielsetzung der Impfung nicht allein die Verhinderung einer Infektion ist, sondern vor allem auch das Abschwächen der Erkrankungssymptomatik und Progression in einen möglichst blanden Verlauf.

Übertragungswege und Diagnostik

SARS-CoV-2 ist grundsätzlich leicht von Mensch zu Mensch übertragbar. Dabei variiert das Infektionsrisiko stark von der regionalen Verbreitung, von den Lebensbedingungen, respektive -verhältnissen und auch vom individuellen Verhalten, wie der Beachtung der AHA+L-Regel sowie vom Impfstatus. Kontakte in Risikosituationen (wie beispielsweise langer Face-to-Face Kontakt) spielen dabei eine besondere Rolle [6].

Als Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 wird aktuell die respiratorische Aufnahme virushaltiger Flüssigkeitspartikel (Tröpfchen und Aerosole), die beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen entstehen, angesehen. Eine Übertragung durch Aerosole über eine größere Distanz als 1,5 Meter ist in kleinen, schlecht oder nicht belüfteten Räumen möglich, insbesondere dann, wenn eine infektiöse Person besonders viele kleine Partikel (Aerosole) ausstößt, sich längere Zeit in dem Raum aufhält und exponierte Personen besonders tief oder

häufig einatmen. Bei einer erhöhten Aerosolausscheidung, wie beispielweise beim Singen in geschlossenen Räumen, ist das Einhalten des Mindestabstandes zur Infektionsprävention nicht mehr ausreichend und das Risiko einer Übertragung steigt deutlich an. Im Außenbereich ist die Übertragungswahrscheinlichkeit bei Wahrung des Mindestabstandes aufgrund der Luftbewegung sehr gering [2]. Die auf Basis von Untersuchungen angenommene erhöhte Übertragbarkeit der drei beschriebenen VOC von Mensch zu Mensch verdeutlicht die Notwendigkeit einer konsequenten Einhaltung der kontaktreduzierenden Maßnahmen [6]. Bislang ist unklar, ob das Virus über kontaminierte Oberflächen übertragen werden kann. Auch die Möglichkeit einer vertikalen Übertragung der (erkrankten) Mutter auf ihr Kind (prä- oder peripartal sowie über die Muttermilch) ist im Moment noch nicht abschließend geklärt [2].

Die Inkubationszeit (Zeitraum zwischen Infektion und dem Auftreten von Symptomen) beträgt nach bisherigen Erkenntnissen im Mittel fünf bis sechs Tage, kann jedoch bis zu 14 Tage andauern. Die Latenzzeit (Zeitraum zwischen Infektion und eigener Infektiosität) ist genauso variabel wie die Inkubationszeit. Eine Ansteckung anderer Personen scheint bereits am Tag nach der eigenen Infektion, möglicherweise sogar am selben Tag möglich zu sein. Es wird davon ausgegangen, dass die Ansteckungsfähigkeit in der Zeit um den Symptombeginn am größten ist und dass ein erheblicher Teil von Transmissionen bereits vor dem Auftreten erster klinischer Symptome erfolgt [2]. Grundsätzlich scheint die Freisetzung von SARS-CoV-2 in den oberen Atemwegen (Nase und Rachen) zu Beginn des Krankheitsverlaufs am höchsten zu sein, insbesondere in den ersten drei Tagen nach dem Auftreten von Symptomen [3].

Bei normalem Immunstatus nimmt die Kontagiosität im Laufe der Erkrankung ab, wobei schwer erkrankte Patienten länger ansteckend sind als Patienten mit leichter bis moderater Erkrankung. Nach derzeitigem Kenntnisstand geht bei leichter bis moderater Erkrankung die Kontagiosität zehn Tage nach Symptombeginn deutlich zurück, bei schweren Krankheitsverläufen und bei Vorliegen einer Immunschwäche kann sie auch noch erheblich länger anhalten [2]. Hinzu kommt, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 vielfach asymptomatisch verläuft – so wurde in einem systematischen Review von Studien zur Prävalenz asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen ein Anteil zwischen 4-41% berichtet [15]. Sowohl die asymptomatische als auch die präsymptomatische Virusfreisetzung stellen ein Problem im Hinblick auf die Übertragung von SARS-CoV-2 dar [16]. Dabei wird grundsätzlich unterschieden, ob eine infektiöse Person zum Zeitpunkt der Übertragung noch keine Symptome entwickelt hatte, jedoch später symptomatisch wurde oder ob sie vollständig asymptomatisch war. Ein beträchtlicher Anteil von Personen scheint sich bei infektiösen Personen innerhalb von ein bis zwei Tagen vor deren Symptombeginn anzustecken. Asymptomatische Ansteckungen spielen laut RKI eine untergeordnete Rolle [2].

Der genaue Zeitraum, in dem Ansteckungsfähigkeit besteht, ist aktuell noch nicht klar definiert, wobei das RKI im Hinblick auf die Entisolierung von folgenden Kriterien ausgeht [17]:

- Schwerer COVID-19-Verlauf (mit Sauerstoffbedürftigkeit): Mindestens 48 Stunden Symptomfreiheit bzw. nachhaltige Besserung der akuten COVID-19-Symptomatik gemäß ärztlicher Beurteilung + frühestens zehn Tage nach Symptombeginn + Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Untersuchung

- Leichter COVID-19-Verlauf (ohne Sauerstoffbedürftigkeit): Mindestens 48 Stunden Symptombefreiheit bzw. nachhaltige Besserung der akuten COVID-19-Symptomatik gemäß ärztlicher Beurteilung + frühestens zehn Tage nach Symptombeginn
- Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion: Frühestens zehn Tage nach Erstdiagnose des Erregers

Der direkte Erregernachweis von SARS-CoV-2 erfolgt mittels PCR-Diagnostik mit Probenmaterial von einem Nasopharyngeal-Abstrich und/oder Oropharyngeal-Abstrich. Bei Patienten im späteren Verlauf der Erkrankung (Pneumonie, akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom [ARDS]) kann der Rachenabstrich bereits wieder unterhalb der Nachweisgrenze sein, während in den unteren Atemwegen weiterhin Viren nachweisbar sind, so dass die Gewinnung von Tracheobronchialsekret oder eine bronchoalveoläre Lavage indiziert sein kann. Antigennachweise für SARS-CoV-2 basieren auf dem Nachweis von viralem Protein in respiratorischen Probenmaterialien und stehen im Point-of-Care-Format als Schnelltest zur Verfügung, sind aber im Vergleich zur PCR weniger sensitiv. Antikörpernachweise werden aktuell vorrangig zur Beantwortung infektionsepidemiologischer Fragestellungen durchgeführt [18].

Symptomatik, Risikofaktoren und Krankheitsverlauf

COVID-19-Verläufe sind unspezifisch und variieren in ihrer Symptomatik und Schwere stark, sie reichen von symptomlosen Verläufen bis zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod [2]. Aktuell sind etwa 2,8% aller Personen, für die eine bestätigte Diagnose von COVID-19 in Deutschland übermittelt wurde, in Zusammenhang mit COVID-19 verstorben (Verstorbene: 74.964, bestätigte Fälle gesamt: 2.674.710, Stand: 23. März 2021) [7].

Meist manifestiert sich die Erkrankung als Infektion der Atemwege mit den Leitsymptomen Husten, Fieber und Schnupfen [18]. Weitere häufige Symptome werden in Tabelle 3-1 dargestellt [2].

Tabelle 3-1: Erfasste Symptome für COVID-19-Fälle in Deutschland (Meldedaten)

Symptome/Manifestationen	%
Husten	40
Fieber	27
Schnupfen	29
Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns ^a	22
Pneumonie	1
Weitere Symptome: Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz	
Quelle: Modifiziert nach [2] a: In Deutschland werden seit KW 17 2020 für die COVID-19-Fälle Geruchs- und Geschmacksverlust als Symptome erfasst. In vielen internationalen Studien wurde bei über der Hälfte der Probanden ein Geruchs- und/oder Geschmacksverlust nachgewiesen [19-21]. Diese deutlich höhere Prävalenz resultiert vermutlich aus der intensiveren Ermittlung solcher Symptome unter Studienbedingungen im Vergleich zu den im Meldewesen übermittelten Angaben. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, KW=Kalenderwoche	

Die Symptomatik unterscheidet sich je nach Schweregrad der Erkrankung: Atemnot und Sauerstoffbedürftigkeit wird häufiger bei stationär behandelten und damit Personen mit schwereren Verläufen berichtet als bei Personen mit milderer Erkrankung (nicht hospitalisierte Patienten). Auch atypische Verläufe sind häufig und bei älteren Erwachsenen und Personen mit Komorbiditäten kann es zu einer verzögerten Entwicklung von Fieber und Atemwegssymptomen kommen. Bei vielen COVID-19-Patienten sind gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall zu beobachten, manchmal noch vor der Entwicklung von Fieber und den ersten Anzeichen und Symptomen einer Infektion der unteren Atemwege. Über Geruchs- (Anosmie) oder Geschmacksverlust (Ageusie) vor dem Auftreten von Atemwegssymptomen wurde unter COVID-19 häufig berichtet, insbesondere bei Frauen und jungen Patienten oder nicht hospitalisierten Patienten mittleren Alters [22]; wenngleich zahlreiche der genannten Symptome von COVID-19 auch bei anderen Atemwegs- oder Viruserkrankungen auftreten, scheint Anosmie COVID-19-spezifisch zu sein. Auch Leberfunktionsstörungen können mit einer COVID-19 einhergehen. Dermatologische Manifestationen (Ausschläge, Papeln, Rötungen, etc.) werden ebenfalls beschrieben, sind allerdings insgesamt selten [2]. Die ebenfalls beschriebenen neurologischen Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit und andere Beeinträchtigungen lassen neuroinvasive Eigenschaften des Virus vermuten. Die Symptomatik bei Kindern ähnelt der bei Erwachsenen und Fieber und Husten zählen ebenfalls zu den häufigsten Symptomen. Meist zeigt sich bei Kindern ein asymptomatischer oder milder Krankheitsverlauf, gastrointestinale Beschwerden kommen hingegen häufiger vor als bei Erwachsenen [2].

Tabelle 3-2: Klinische Klassifikation der COVID-19 nach Schweregrad

Klassifikation	Definition	Symptome
Leichte Erkrankung	Keine Pneumonie	-
Moderate Erkrankung	Pneumonie	Keine Symptome einer schweren Pneumonie
Schwere Erkrankung	Schwere Pneumonie	Definiert durch Fieber und beidseitige Lungeninfiltrate und entweder Atemfrequenz >30 Atemzüge/min, schwere Luftnot oder SpO ₂ <90-94% bei Raumluft
Kritische Erkrankung	ARDS	-
	Hyperinflammation	Klinisches Bild einer Sepsis, bzw. eines septischen Schocks mit Multiorganversagen
Quelle: Modifiziert nach [23] ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, SpO ₂ =Periphere kapillare Sauerstoffsättigung		

Des Weiteren gibt es Hinweise auf geschlechts- und altersspezifische Unterschiede: Bei Männern scheint ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe sowie ein höheres Mortalitätsrisiko vorzuliegen [2]. Zudem steigt das Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf aufgrund des weniger reagiblen Immunsystems im Alter (Immunseneszenz) ab 50 bis 60 Jahren an [24].

Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs sind neben Geschlecht und Alter auch vorbestehende Komorbiditäten (Herz-Kreislauf-erkrankungen, Diabetes, chronische Lungen-, Nieren- und Lebererkrankungen, Krebserkrankungen, immunsupprimierte Patienten) sowie Adipositas und Rauchen. Des Weiteren weisen Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21) ein höheres Risiko auf [2]. Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren steigt das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf entsprechend.

Als Prädiktoren für einen schwereren Verlauf werden laut dem Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) neben Alter (>50 Jahre), männlichem Geschlecht, Dyspnoe und Persistenz von Fieber auch eine ausgeprägte Lymphozytopenie und eine Erhöhung von Biomarkern wie C-reaktives Protein (CRP), D-Dimer, Lactatdehydrogenase und Troponin gesehen [23]. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie konnten 13 Tage nach Symptombeginn neben einem CRP-Anstieg auch ein Anstieg des Serumferritins und des Interleukin (IL)-6 als Surrogatparameter für eine mögliche Hyperinflammation beobachtet werden [25, 26].

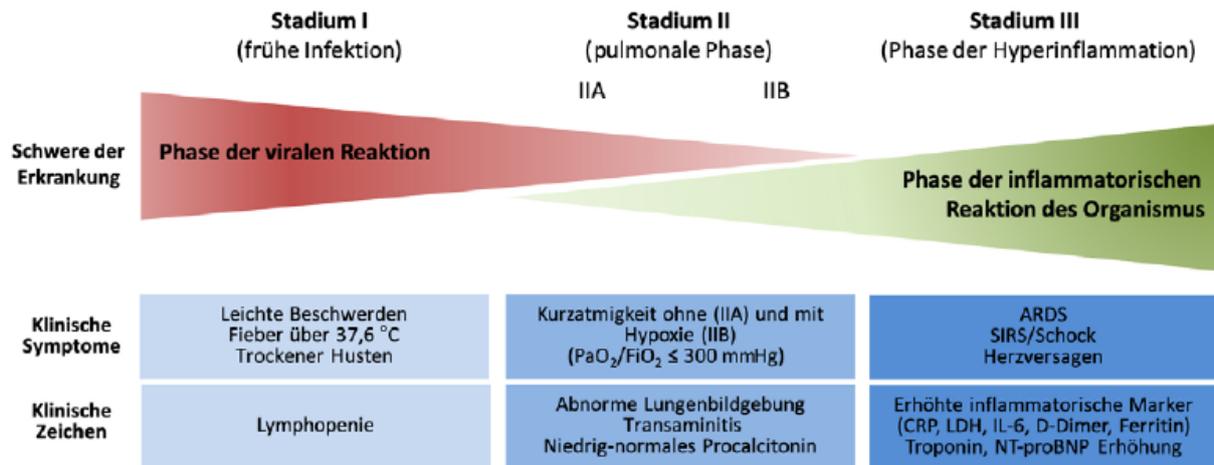


Abbildung 1: COVID-19-Stadien

Quelle: Modifiziert nach [27]

ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, CRP=C-reaktives Protein, FiO_2 =Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, IL=Interleukin, LDH=Lactatdehydrogenase, NT-proBNP=N-terminales Pro-B-Natriuretisches Peptid, PaO_2 =Sauerstoffpartialdruck, SIRS=Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Abbildung 1 veranschaulicht die drei COVID-19-Phasen sowie die damit verbundene Symptomatik [27]: In der **ersten Phase, der Frühphase der Infektion**, ist die Symptomatik von Patienten mit COVID-19 unspezifisch und ähnelt, mit zuerst milden Symptomen wie Kopfschmerzen und einer verstopften Nase bis hin zu spezifischeren Symptomen, wie Husten oder Fieber, der vieler anderer respiratorischer Erkrankungen [23]. Bei bis zu 80% der Patienten klingen die Symptome in der Regel innerhalb weniger Tage spontan bis zur vollständigen Genesung wieder ab [25, 28]. Bei Patienten, deren Infektion entweder durch die körpereigene Immunantwort oder durch therapeutische Maßnahmen in dieser Phase verbleibt, ist die Prognose in der Regel sehr gut [27].

In der **pulmonalen zweiten Phase** kommt es etwa sieben bis zehn Tage nach Symptombeginn zu einer klinischen Verschlechterung mit hohem Fieber und/oder Hypoxämie sowie zur fortschreitenden Entwicklung Pneumonie-ähnlicher Symptome. Diese zweite Phase der Infektion (pulmonale oder pneumovaskuläre Erkrankung) entspricht einer viralen Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV)-2-Pneumonie [23, 25, 27]. Im Rahmen einer Pneumonie treten weitere grippeähnliche Symptome (Myalgien, Arthralgien, Cephalgien, Palpitationen, Kreislaufbeschwerden und Diarrhoe) und auch respiratorische Symptome wie Husten (mit oder ohne Auswurf), Fatigue, Brustschmerzen beim Atmen oder Husten sowie speziell bei älteren Patienten neurologische Symptome (Desorientiertheit) auf [29, 30].

Kommt es im Rahmen der mit COVID-19-assoziierten Pneumonie zu einer akuten hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz, wird ein Therapieversuch mit High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung empfohlen [18]. Auch in dieser Phase steht die Reduktion der Viruslast im Vordergrund, um so eine systemische inflammatorische Reaktion und insbesondere einen Alveolarschaden mit konsekutiver Einschränkung der Sauerstoffversorgung zu verhindern [28]. Die Indikation zur Aufnahme auf

die Intensivstation ist im Regelfall eine Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz (>25-30 Atemzüge/min), wobei ein Abfall der Sauerstoffsättigung mit Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$) im Vordergrund steht [18]. Bei etwa 14% der hospitalisierten Patienten besteht die Indikation zur intensivmedizinischen Therapie und etwa 58% der Intensivpatienten benötigten eine invasive Beatmung [23]. Die Notwendigkeit hierzu besteht bei einem hypoxämischen respiratorischen Versagen. Die Zeitdauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt ca. acht Tage, die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung 18 Tage [18].

Der Übergang in die **hyperinflammatorische dritte Phase** erfolgt fließend und manifestiert sich bei einem Teil der Patienten meistens ab der dritten Woche mit einem Sepsis-ähnlichen Krankheitsbild [31]. Es wird angenommen, dass die Hyperinflammationsphase, die bei einigen schwerkranken COVID-19-Patienten auftritt, auf eine übermäßige Entzündungsreaktion mit erhöhten Plasmakonzentrationen von Entzündungsmediatoren (proinflammatorische Zytokine und Chemokine), dem sogenannten Zytokin-Sturm, zurückzuführen ist [25, 28]. Scheinbar löst die verzögerte, aber exzessive Produktion dieser Zytokine und Chemokine eine dysregulierte Immunantwort auf eine COVID-19 aus [25]. Durch die Hyperinflammation kommt es bei kritisch erkrankten COVID-19-Patienten beispielsweise zu einem Alveolarschaden mit klinischer Manifestation in Form eines akuten Lungenversagens (ARDS) und/oder zum klinischen Bild einer Sepsis, respektive eines septischen Schocks mit Multiorganversagen [28].

Manifestationen, Komplikationen und Folgeerkrankungen

COVID-19 kann sich in vielfältiger Weise manifestieren, nicht nur in der Lunge, sondern auch in anderen Organsystemen. Derzeit wird davon ausgegangen, dass die Manifestationsorte unter anderem von der Dichte der ACE2-Rezeptoren in den Geweben abhängig sind, durch die das Virus in die Zelle eindringt. Es werden neben direkten zytopathischen (zellverändernden) Effekten überschießende Immunreaktionen sowie Durchblutungsstörungen in Folge einer Hyperkoagulopathie beobachtet [2].

Insbesondere nach schweren und kritischen Verläufen von COVID-19 kommt es bei Patienten zu hoch variablen Krankheitsverläufen. Die durch COVID-19 verursachte Art der Lungenentzündung kann zur Entwicklung von Narbengewebe und dadurch zu langfristigen Atemproblemen führen [32]. Neben den zumeist im Vordergrund stehenden Lungenveränderungen sind auch zahlreiche weitere Organschädigungen und entsprechende Spätkomplikationen möglich – das Schädigungsmuster kann hierbei neben der Lunge auch Herz, Nieren, Nervensystem, Gefäßsystem, Muskulatur und Psyche betreffen [18]. Bei schweren Infektionen der Atemwege kann es zu kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Myokardschädigungen, Myokarditis, akutem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und venösen thromboembolischen Ereignissen kommen [2]. Aufgrund einer pathologisch erhöhten Blutgerinnung bei schweren COVID-19-Verläufen wird zudem das Risiko für Thromboembolien sowie für Lungenarterien- und zerebrovaskuläre Embolien und mögliche Folgeschäden erhöht. Bei schwer erkrankten beatmungspflichtigen COVID-19-Patienten sind akute, unter Umständen dialysepflichtige Nierenversagen möglich [2]. Eine schwere COVID-19 kann zudem mit weiteren Infektionen einhergehen, in einigen Fällen

wurden Superinfektionen mit multiresistenten Bakterien (z. B. *Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter baumannii*) diagnostiziert. Auch ist die Entwicklung eines Hyperinflammationssyndroms, in dessen Folge es zu Multiorganversagen kommen kann und das mit einer hohen Mortalität assoziiert ist, bei Patienten mit schwerer COVID-19 möglich [2]. Darüber hinaus steht COVID-19 möglicherweise auch in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Krankheitsbildern sowie mit einzelnen Fällen akuter nekrotisierender hämorrhagischer Enzephalopathie und Meningitis; zudem sind Fälle des Guillain-Barré-Syndroms, einer Erkrankung, die zu vorübergehenden Lähmungen führt [32] und des Miller-Fisher-Syndroms beschrieben worden [2].

Die meisten Patienten erholen sich innerhalb weniger Wochen vollständig, allerdings treten bei einigen Patienten auch nach der Genesung weitere Symptome auf, selbst wenn sie nur einen milden Verlauf der Erkrankung hatten – das sogenannte Long-COVID [32]. Studiendaten deuten darauf hin, dass Erkrankte auch nach Wochen, respektive Monaten noch Symptome aufweisen können oder diese neu auftreten, obwohl keine akute Erkrankung mehr vorliegt [2]: Neben organspezifischen Langzeitfolgen nach einer intensivmedizinischen Behandlung kann es hierbei – auch bei mildereren Verläufen – zu längerfristig anhaltenden Müdigkeitserscheinungen, Merkstörungen, Gedächtnisproblemen oder Wortfindungsstörungen kommen; zudem werden auch ungewöhnliche Symptome wie plötzliches Erbrechen und starker Schwindel berichtet [2].

Infolge der pulmonalen und extrapulmonalen Symptome einer schweren und kritischen Erkrankung hat COVID-19 weltweit zu einem erheblichen Verlust an Menschenleben geführt. Die Sterblichkeitsrate aller Patienten mit COVID-19 liegt in Deutschland aktuell bei 2,8% (Verstorbene: 74.964, bestätigte Fälle gesamt: 2.674.710) (Stand: 23. März 2021) [7]. Bei invasiv mechanisch beatmeten Patienten wurde in einer deutschen Studie mit 10.021 hospitalisierten COVID-19-Patienten eine Sterblichkeitsrate von 53% beobachtet [2, 33]. Die langfristigen klinischen Konsequenzen von COVID-19 sind noch nicht absehbar und eine zukünftige Nachsorge und Abklärung ist unerlässlich [32]. Die aktuell gültige S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (Stand: 23. Februar 2021) – empfiehlt, als wesentlichen Bestandteil der Versorgung, die Integration rehabilitativer Angebote, die bereits auf der Normalstation bzw. Intensivstation indiziert werden und sich als stationäre oder ambulante Rehabilitation je nach Erkrankungsbild in entsprechenden Rehabilitationskliniken (pneumologisch, kardiologisch, neurologisch oder auch psychiatrisch/psychotherapeutisch) fortsetzen. Insbesondere sollte, sofern vorhanden, hausintern in Kliniken im Rahmen einer Maximalversorgung eine Frührehabilitation begonnen werden [18].

Zur klinischen Präsentation bei Kindern gibt es nur wenige Daten, im Allgemeinen ist die klinische Manifestation milder als bei Erwachsenen [3], aber auch bei jüngeren Patienten sind Schlaganfälle oder Krampfanfälle möglich [32]. Speziell bei älteren Kindern und Jugendlichen kann es sehr selten zur Entwicklung eines pädiatrischen inflammatorischen multisystemischen Syndroms (PIMS) in Kombination mit einem Toxic Shock Syndrom (TSS) kommen [2]. Des

Weiteren wird COVID-19 auch bei Kindern mit dem Auftreten des Guillain-Barré-Syndroms in Zusammenhang gebracht, eine Erkrankung, die zu vorübergehenden Lähmungen führt [32].

Zielpopulation

Die relevante Zielpopulation für RDV sind Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Behandlung der COVID-19

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, wobei supportiven Maßnahmen und hier insbesondere der ausreichenden Oxygenierung bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt [18, 23].

Bei unkomplizierten Fällen einer SARS-CoV-2-Infektion stehen eine symptomatische Therapie und die Behandlung von eventuellen COVID-19-Komplikationen im Vordergrund [34]. Leicht erkrankte Patienten ohne Risikofaktoren für Komplikationen, wie beispielsweise Immunsuppression, relevante chronische Grunderkrankungen oder hohes Alter, können mit der entsprechenden ambulanten Betreuung im häuslichen Umfeld verbleiben. Bei Patienten, bei denen eine stationäre Aufnahme notwendig ist, liegen oft Komorbiditäten und/oder Risikofaktoren vor. Die häufigsten sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (insbesondere arterielle Hypertonie), Diabetes mellitus und chronische Lungenerkrankungen, auch Adipositas ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor, speziell bei männlichen Patienten und jüngeren Bevölkerungsgruppen [18]. Die frühzeitige Erkennung von Patienten mit schwerem und/oder kritischem Verlauf ermöglicht die rasche Einleitung optimierter unterstützender Behandlungen und die sichere frühzeitige Hospitalisierung mit (intensiv)medizinischer Überwachung und Versorgung, einschließlich Zugang zu zusätzlicher Sauerstoffversorgung (nicht-invasiv oder invasiv) [23].

Im Rahmen der stationären Behandlung sollte der funktionelle Status erhoben sowie eine klinische Evaluation potenziell instabiler Komorbiditäten und die Messung der Sauerstoffsättigung zur Beurteilung der Oxygenierung durchgeführt werden [18]. Auch hämatologische und biochemische Laboruntersuchungen sowie Elektrokardiogramme und Röntgenaufnahmen des Thorax sind bei der Aufnahme und nach klinischer Indikation zur

Überwachung auf Komplikationen wie ARDS, akute Leber-, Nieren- oder Herzschädigung, disseminierte intravaskuläre Koagulopathie und/oder Schock indiziert. Zusätzlich zu beachten sind klinische Hinweise auf mögliche thromboembolische Ereignisse (beispielsweise tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), um frühzeitige die Diagnostik zu stellen und die Therapie einzuleiten [3]. Entsprechend der Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (S3-Leitlinie; 23. Februar 2021; [18]) besteht eine Indikation zur intensivmedizinischen Therapie bei

- Hypoxämie mit peripherer kapillarer Sauerstoffsättigung (SpO_2) $<90\%$ (unter 2-4 Liter Sauerstoff/min bei nicht vorbestehender Therapie) und Dyspnoe
- Atemfrequenz $>25-30$ Atemzüge/min

Zur Behandlung der COVID-19 mit Hypoxämie, respektive einer respiratorischen Insuffizienz wird zunächst die Gabe von Sauerstoff über Nasensonde, Venturi-Maske und High-Flow Nasenkanüle (HFNC) empfohlen. Bei progredienter Verschlechterung des Gasaustausches und vermehrtem Sauerstoffbedarf ist die Indikation zur Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Therapie oder zur nichtinvasiven Beatmung, respektive zur invasiven Beatmung zu überprüfen. Ziel ist dabei die Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung des Blutes; empfohlen wird eine $SpO_2 \geq 90\%$, respektive ein $PaO_2 > 55$ mmHg. Es wird empfohlen, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) und Atemfrequenzen >30 Atemzüge/min die Intubation und invasive Beatmung zu erwägen, bei einem PaO_2/FiO_2 von <100 mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen [18].

Das Hauptziel der supportiven Therapie ist somit die Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung des Patienten entsprechend seiner Symptomatik [18, 23], das Hauptziel der medikamentösen Therapie ist die Reduktion der Viruslast und Verhinderung respektive Behandlung der systemischen Hyperinflammation. Entsprechend können zur medikamentösen Therapie bei stationärer Behandlung potenziell direkt antiviral wirksame Medikamente oder immunmodulatorische Substanzen eingesetzt werden [18]. Dabei steht speziell in der frühen Phase der Erkrankung neben der supportiven Behandlung mit ausreichender Oxygenierung vor allem die Reduktion der Viruslast im Vordergrund, wohingegen in der hyperinflammatorischen Phase, in der die entzündungsbedingte Symptomatik dominiert, eher die Immunmodulation im Fokus der Therapie steht. Entsprechend sollte der Einsatz von direkt antiviral wirksamen Medikamenten hauptsächlich in der Frühphase der Infektion und bei relevanten klinischen Symptomen oder klinischen Zeichen einer Verschlechterung (und somit relevantem Risiko für den Übergang in weitere Erkrankungsphasen) erfolgen. Sobald hyperinflammatorische Prozesse in Gang gesetzt wurden, werden diese allein durch die Reduktion der Viruslast und Elimination des Virus nicht mehr relevant beeinflusst, so dass in dieser Phase Therapieansätze im Vordergrund stehen, die auf die Verhinderung von immunologischen Komplikationen oder auf eine Immunmodulation abzielen [28].

Eine Zulassung für die Behandlung der COVID-19 liegt bisher ausschließlich für Dexamethason und RDV vor. Des Weiteren wird derzeit der Einsatz verschiedener monoklonaler Antikörper (Casirivimab/Imdevimab und Bamlanivimab/Etesevimab) bei nicht

hospitalisierten Hochrisiko-Patienten mit COVID-19 ohne Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff von der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) in einem sogenannten „Rolling-Review“-Verfahren evaluiert. Erste Daten weisen darauf hin, dass beide Kombinationen im Vergleich zu Placebo nicht nur die Viruslast reduzieren, sondern zu weniger COVID-19-assoziierten Arztbesuchen und Hospitalisierungen führen (siehe <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-data-monoclonal-antibody-use-covid-19>; Stand: 4. Februar 2021). Zwar laufen weitere zahlreiche klinische Studien zu verschiedenen Substanzen und Substanzkombinationen mit unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen, allerdings liegt für die meisten Medikamente derzeit noch keine ausreichende Evidenz für eine therapeutische Empfehlung vor; ihr Einsatz wird daher außerhalb von klinischen Studien und qualifizierten klinischen Einreichungen derzeit nicht empfohlen (Stand: 23. Februar 2021) [18].

Aktuell ist RDV somit die einzige antivirale Substanz, die in Europa für die 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 (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), zugelassen ist [35]. Der antiinflammatorisch und immunsuppressiv wirksame Immunmodulator Dexamethason, dessen Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit COVID-19 mit Sauerstoffbedarf im September 2020 vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) befürwortet wurde [36], hat eine Zulassung für schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen erhalten [23].

Die Dosierung von RDV beträgt an Tag 1 eine einmalige Initialdosis von 200 mg RDV als intravenöse Infusion gefolgt von 100 mg RDV einmal täglich ab Tag 2; die Behandlungsdauer sollte mindestens fünf Tage und nicht mehr als zehn Tage betragen [35]. Von besonderer Bedeutung ist dabei der Zeitpunkt des Therapiebeginns: So sollte der Einsatz von RDV optimalerweise in der Frühphase der Erkrankung erfolgen, um durch die Reduktion der Viruslast nicht nur die Akutsymptomatik zu lindern und die Erkrankungsdauer zu verkürzen, sondern auch eine systemische inflammatorische Reaktion mit Alveolarschaden und die klinische Progression zu verhindern [28]. Entsprechend empfiehlt die STAKOB einen Therapiestart möglichst innerhalb der ersten sieben Tage – in Ausnahmefällen bis zu zehn Tage – nach Symptombeginn [23]. Der Einsatz von RDV kann laut S3-Leitlinie aufgrund des unsicheren Nutzens einer Therapie mit RDV bei hospitalisierten, nicht-beatmeten Patienten, bei zugleich relevanten Therapiekosten derzeit nicht ausgesprochen werden. Gleichzeitig wird auf einen potenziellen Nutzen von RDV für hier nicht berücksichtigte spezifische Subgruppen und/oder auf klinische Endpunkte hingewiesen und vor dem Hintergrund der guten Verträglichkeit wird auf dieser Grundlage keine Empfehlung gegen die Verwendung von RDV ausgesprochen [18]. Bei schwer oder kritisch kranken COVID-19-Patienten ($SpO_2 < 90\%$, Atemfrequenz > 30 Atemzüge/min) oder kritisch Erkrankten (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) kommt Dexamethason (Dosis 6 mg einmal täglich für zehn Tage) zum Einsatz [18]. Für alle anderen experimentellen antiviralen oder auch immunmodulatorischen Arzneimittel, wird der Einsatz außerhalb klinischer Studien und entsprechend qualifizierter klinischer Einrichtungen derzeit nicht empfohlen [18], wobei ein individueller Heilversuch, respektive Off-Label-Use bei schweren Verläufen im Einzelfall nach sorgfältiger individueller

Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die behandelnden Ärzte erwogen werden kann [23].

Aktuell ist unklar, ob genesene COVID-19-Patienten noch einmal erkranken können, respektive wie lange eine mögliche Immunität anhält. Durch eine SARS-CoV-2-Infektion werden verschiedene Antikörper gebildet, die im Median in der zweiten Woche nach Symptombeginn nachweisbar sind. Auch neutralisierende Antikörper sind in der Regel am Ende der zweiten Woche nach Symptombeginn nachweisbar, jedoch nimmt der Titer neutralisierender Antikörper wie auch der Gesamt-Immunglobulin G-Antikörper, insbesondere bei Personen mit milder oder asymptomatischer Infektion, im Weiteren wieder ab. Unklarheit besteht darüber, welche Rolle Titer neutralisierender Antikörper, respektive der Antikörper, die das SARS-CoV-2-Spike- bzw. Nukleocapsid-Protein binden, beim Schutz vor einer Reinfektion oder schweren Erkrankung spielen. Bisher sind nur wenige Fälle von Reinfektionen beschrieben worden, auch ist nicht bekannt, ob eine Reinfektion mit einer Transmission einhergehen kann. Da Reinfektionen bei endemischen CoV (HCoV) vorkommen und die HCoV-Immunität mit der Zeit abnimmt, ist denkbar, dass auch – möglicherweise unbemerkt – Reinfektionen mit SARS-CoV-2 nicht ungewöhnlich sind. In Untersuchungen an Mitarbeitenden im Gesundheitsdienst waren über mehrere Monate nach überstandener Infektion Antikörper nachweisbar und Reinfektionen traten selten auf. Bei Reinfizierten wurden allerdings hohe Virusmengen im Nase-Rachenbereich festgestellt, so dass Reinfizierte das Virus somit potenziell übertragen können. Möglich ist auch eine kreuzreaktive Immunantwort, sowohl auf B- als auch auf T-Zell-Ebene, ausgelöst durch eine vorangegangene Infektion mit HCoV [2].

Derzeit sind zudem vier Impfstoffe zugelassen, die in Deutschland seit dem 27. Dezember 2020 in Abhängigkeit ihrer jeweiligen Zulassung verimpft werden – dazu gehören zwei mRNA-basierte Impfstoffe (Biontech/Pfizer und Moderna) sowie zwei Vektor-basierte Impfstoffe (AstraZeneca/Oxford und Janssen-Cilag International N.V.) [8-11]. Zwar kann noch keine Aussage dazu getroffen werden, ob und wie lange eine Immunität nach einer SARS-CoV-2-Erkrankung oder einer möglichen Impfung anhält, allerdings lassen erste Erkenntnisse von Genesenen sowie die vermutete Kreuzimmunität nach Infektion mit anderen CoV vermuten, dass genesene und geimpfte Personen bis zu einem gewissen Grad vor Neuinfektionen oder aber zumindest vor einer schweren COVID-19 geschützt sind [37, 38]. Ebenfalls noch nicht abschließend geklärt ist, in welchem Maß die verfügbaren Impfstoffe nicht nur vor der Erkrankung schützen, sondern auch einen Effekt auf die Übertragung des Erregers haben. Es liegen aber zunehmend Daten vor, die darauf hinweisen, dass die Impfung das Risiko einer Übertragung zwar reduziert, diese aber nicht vollständig blockiert – eine sterile Immunität scheint nach einer Corona-Impfung nicht vorzuliegen [6].

Da initial nicht ausreichend Impfstoff zur Verfügung steht, um den gesamten Bedarf zu decken, werden aktuell prioritär definierte Risikogruppen, die eine besonders hohe Vulnerabilität oder ein besonders hohes Expositionsrisiko haben, geimpft [2]. Zwar soll nach aktueller Aussage der Bundesregierung bis zum Ende des dritten Quartals 2021 jeder Bundesbürger ein Impfangebot erhalten haben, allerdings ist derzeit noch nicht absehbar, in welcher Geschwindigkeit eine

Population, die ausreichend groß ist, um die Infektionsdynamik nachhaltig zu beeinflussen, tatsächlich durchgeimpft sein wird.

Therapeutischer Bedarf

Der Großteil der COVID-19-Fälle ist von milder bis moderater Ausprägung und bedarf entsprechend keiner spezifischen Therapie. Die klinische Progression zu einer schweren oder kritischen COVID-19 ist hingegen mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden und entsprechend therapiebedürftig. So kommt es in der, einer viralen SARS-CoV-2-Pneumonie entsprechenden, pulmonalen zweiten Phase etwa sieben bis zehn Tage nach Symptombeginn zu einer klinischen Verschlechterung mit hohem Fieber und Hypoxämie sowie dem Auftreten und der fortschreitenden Entwicklung Pneumonie-ähnlicher Symptome, grippeähnlicher Symptome (Myalgien, Arthralgien, Cephalgien, Palpitationen, Kreislaufbeschwerden und Diarrhoe), respiratorischer Symptome (Husten mit oder ohne Auswurf, Brustschmerzen beim Atmen oder Husten) sowie speziell bei älteren Patienten auch neurologischer Symptome (Desorientiertheit) [23, 25, 27, 29, 30].

Kommt es im Rahmen der mit COVID-19-assoziierten Pneumonie zu einer akuten hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz, wird ein Therapieversuch mit High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung empfohlen [18]. Die Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation ist im Regelfall eine Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz (>25-30 Atemzüge/min), wobei ein Abfall der Sauerstoffsättigung mit Hypoxämie ($SpO_2 < 90\%$) im Vordergrund steht [18]. Eine invasive Beatmung – primär aufgrund einer hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz – benötigen etwa 58% der Intensivpatienten [23]. Die Dauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt ca. acht Tage, die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung 18 Tage [18].

Zusammengefasst leiden Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Pneumonie an einer Vielzahl belastender Symptome [25, 29, 30, 32], die mit Fortschreiten der Erkrankung an Art und Schwere bis hin zur Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung und (nicht-)invasiver Beatmung weiter zunehmen können. Zudem verschlechtert sich mit fortschreitender Krankheitsprogression nicht nur die Prognose für den Patienten erheblich, sondern es steigt auch das Risiko für Multiorgan-Langzeitfolgen: So wird aktuell davon ausgegangen, dass neben Langzeitfolgen und möglicherweise bleibenden Beeinträchtigungen von intensivpflichtigen und beatmungsbedürftigen Patienten, selbst bei einem leichten Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2-Infektion eine Vielzahl unterschiedlicher Folgeschäden möglich sind [18, 32, 39]. Die Langzeitfolgen von COVID-19 sind derzeit noch weitgehend unklar, allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Erkrankte auch Wochen, respektive Monate nach ihrer Infektion noch Symptome aufweisen können (Long-COVID) [2, 18].

Aufgrund der raschen weltweiten Ausbreitung von SARS-CoV-2 mit teils gravierenden Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität besteht ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien, um ein Fortschreiten von COVID-19 zu einem schweren und/oder kritischen Verlauf zu verhindern. Dies betrifft insbesondere auch antivirale Therapien, um durch die Reduktion der

Viruslast nicht nur die Akutsymptomatik zu lindern, sondern auch zur Verhinderung einer systemischen (hyper)inflammatorischen Reaktion und insbesondere eines Alveolarschaden mit konsekutiver Einschränkung der Sauerstoffversorgung [28].

Derzeit sind die Behandlungsoptionen stark limitiert. Mit RDV wurde im Juli 2020 erstmals ein Arzneimittel zugelassen, das direkt antiviral und damit ursächlich gegen COVID-19 wirkt [35]; im September 2020 wurde die Anwendung des Immunmodulators Dexamethason für Patienten mit Sauerstoffbedarf vom CHMP zugelassen [36]. Die S3-Leitlinie sieht einen Nutzen der Therapie mit RDV für die Behandlung von hospitalisierten nicht-beatmeten COVID-19-Patienten derzeit als unsicher an und kann daher keine Empfehlung aussprechen. Allerdings ist die Bewertung von RDV auf Basis der jeweils eingeschlossenen Studienpopulationen und nicht der eigentlichen Zulassungspopulation von RDV erfolgt, und es wird zudem explizit angemerkt, dass spezifische Subgruppen und/oder klinische Endpunkte bei der Bewertung unberücksichtigt blieben [18]. Laut den Empfehlungen der STAKOB sollte eine RDV-Therapie bei Vorliegen einer COVID-19-Pneumonie mit Sauerstoffpflichtigkeit möglichst frühzeitig, möglichst innerhalb der ersten sieben Tage – in Ausnahmefällen bis zu zehn Tage – nach Symptombeginn eingeleitet werden [23]. Dexamethason zeigt bei schwer- oder kritisch-kranken COVID-19-Patienten – insbesondere mit Beatmungspflichtigkeit – einen Überlebensvorteil und wird in dieser Population empfohlen [18].

Neben RDV und Dexamethason werden Patienten außerhalb von klinischen Studien und Härtefallprogrammen aktuell lediglich symptomorientiert behandelt.

RDV ist das erste und nach wie vor einzige antivirale Arzneimittel, das in der Europäischen Union (EU) eine Zulassung für die 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 Sauerstoffversorgung erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), bekommen hat. RDV lindert die Akutsymptomatik, verbessert den Gesundheitszustand des Patienten und erhöht signifikant die Genesungsrate. Zudem verhindert RDV die Krankheitsprogression und damit eine potenziell mit Nebenwirkungen und Langzeitfolgen assoziierte intensivmedizinische Behandlung und reduziert insbesondere bei frühzeitigem Behandlungsbeginn das Mortalitätsrisiko deutlich.

Zusammengefasst steht Patienten mit COVID-19 mit RDV erstmals eine sichere und wirksame antivirale Substanz zur Linderung der Symptome und Steigerung der Genesungsrate, die bei frühzeitiger Behandlung zudem die Krankheitsprogression verhindert und Mortalität reduziert. Insofern deckt die Zulassung von RDV für Patienten mit COVID-19 einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine deutliche Verbesserung der bis dato limitierten therapeutischen Optionen für die relevante Patientenpopulation dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das RKI als Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit ist im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes beauftragt, die ihm übermittelten Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu sammeln und unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Dem Gesundheitsamt wird gemäß § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe t des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod in Bezug auf COVID-19 sowie gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 44a IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von SARS-CoV-2, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet [40].

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland wird primär der Lagebericht des RKI zu COVID-19 herangezogen, der täglich aktuelle Informationen zur epidemiologischen Lage in Deutschland sowie global, Angaben des Intensivregisters der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), eine Risikobewertung durch das RKI, Empfehlungen und Maßnahmen in Deutschland sowie global enthält (www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte).

Prävalenz

Laut dem täglichen Lagebericht des RKI zu COVID-19 wurden bis dato in Deutschland insgesamt 2.674.710 COVID-19-Fälle gemeldet, darunter 74.964 Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19 (Stand: 23. März 2021). Davon sind mittlerweile etwa 2.433.800 COVID-19-Erkrankte genesen, so dass aktuell von etwa 165.900 infizierten Personen auszugehen ist [7].

Zeitlicher Verlauf

Die ersten Erkrankungsfälle wurden in Deutschland im Januar 2020 verzeichnet [41]. Eine Meldepflicht bei Verdacht der Erkrankung sowie dem Tod in Bezug auf COVID-19 wurde zum 1. Februar 2020 erlassen [42]. In Abbildung 2 sind die an das RKI übermittelten Fälle mit Erkrankungsdatum oder, bei unbekanntem Erkrankungsdatum, respektive wenn die Fälle nicht symptomatisch erkrankt sind, nach der Meldewoche (MW) seit dem 1. März 2020 dargestellt [7].

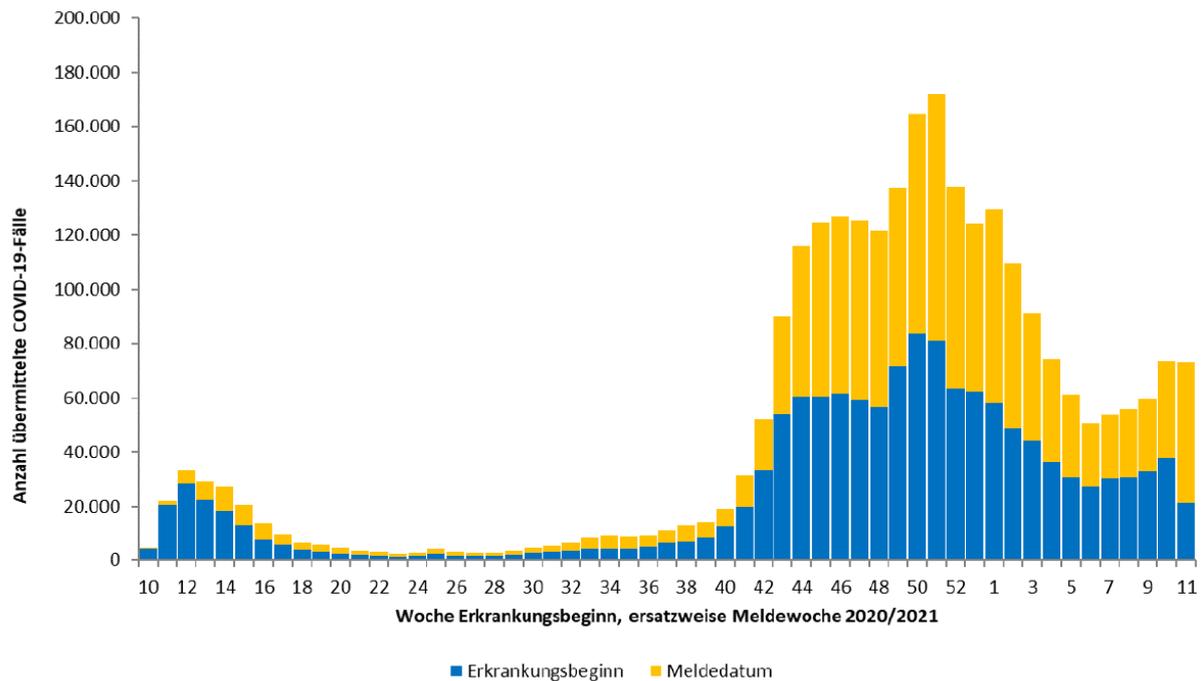
Anzahl übermittelter COVID-19-Fälle im zeitlichen Verlauf

Abbildung 2: Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle nach KW des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach MW. (Stand: 23. März 2021, 0:00 Uhr)

Quelle: [7], nur Fälle mit Erkrankungsbeginn oder MW seit KW 10 2020
 COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, KW=Kalenderwoche, MW=Meldewoche

Anzahl übermittelter COVID-19-Fälle in intensivmedizinischer Betreuung

		Anzahl Fälle	Veränderung zum Vortag*
Aktuell	In intensivmedizinischer Behandlung	3.171	+26
	- davon invasiv beatmet	1.708 (54%)	+30
	Neuaufnahmen auf ITS		+513
	Verstorben auf ITS		+109
Gesamt	Abgeschlossene Behandlungen auf ITS*	83.879	

Abbildung 3: Im DIVI-Intensivregister erfasste intensivmedizinisch behandelte COVID-19-Fälle (Stand: 23. März 2021, 12:15 Uhr)

Quelle: [7]
 COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, ITS=Intensivstation

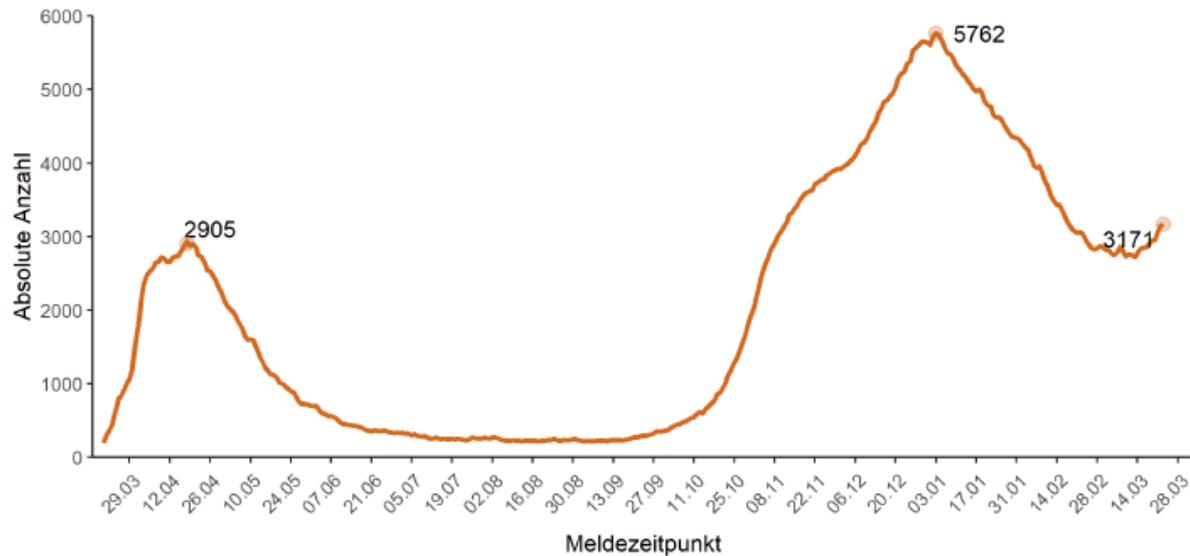


Abbildung 4: Anzahl der gemeldeten COVID-19 Fallzahlen des jeweiligen Beobachtungstages (Stand 23. März 2021, 12:15 Uhr).

Quelle: [7], zur Interpretation der Kurve im März/April 2020 ist zu beachten, dass noch nicht alle Meldebereiche im Register angemeldet waren. Generell kann sich die zugrundeliegende Gruppe der COVID-19-Intensivpatienten von Tag zu Tag verändern (Verlegungen und Neuaufnahmen), während die Fallzahl ggf. gleich bleibt.
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019

An der Datenerhebung des DIVI-Intensivregisters zur Erfassung intensivmedizinisch behandelter COVID-19-Patienten beteiligten sich mit Stand 23. März 2021 1.280 Klinikstandorte. Insgesamt wurden 24.075 Intensivbetten (Low- und High-Care) als betreibbar gemeldet für Erwachsene, wovon 20.567 (85%) belegt sind. 3.508 (15%) Intensivstationsbetten für Erwachsene werden als frei und betreibbar angegeben. Aktuell befinden sich 3.171 Patienten in intensivmedizinischer Behandlung, wovon 1.708 Patienten (54%) unter Beatmung stehen [7].

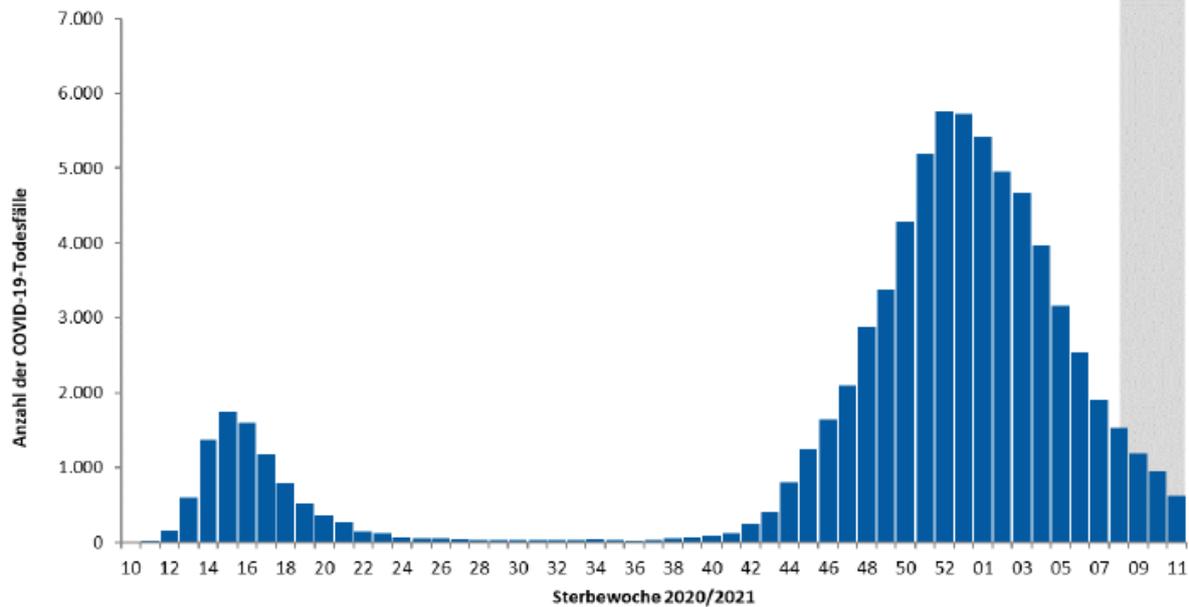
Anzahl übermittelter COVID-19-Todesfälle

Abbildung 5: An das RKI übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Sterbewoche; 74.304 COVID-19-Todesfälle mit Angabe des Sterbedatums (Stand: 23. März 2021, 0:00 Uhr).

Quelle: [7], insbesondere für die MW 09-11 2021 ist mit Nachübermittlungen zu rechnen
 COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, MW: Meldewoche

In Abbildung 5 werden die gemeldeten COVID-19-Todesfälle nach Sterbedatum über die Kalenderwochen (KW) akkumuliert dargestellt. Da Todesfälle zumeist erst zwei bis drei Wochen nach der Infektion auftreten, ist zu erwarten, dass für die MW 09-11 dieses Jahres noch Todesfälle nachgemeldet werden. Ab MW 37 des vergangenen Jahres war ein deutlicher Anstieg der Zahl der Todesfälle zu beobachten, seit MW 53 gehen die wöchentlich gemeldeten Todesfälle deutlich zurück. Von allen Todesfällen waren 66.339 (89%) Personen 70 Jahre und älter, der Altersmedian lag bei 84 Jahren (siehe dazu auch Abbildung 6). Im Unterschied dazu beträgt der Anteil der über 70-jährigen an der Gesamtzahl der übermittelten COVID-19-Fälle nur 16%. Bislang sind dem RKI elf validierte COVID-19-Todesfälle bei unter 20-jährigen übermittelt worden. Diese Kinder und Jugendlichen waren zwischen 0 und 17 Jahre alt, bei acht dieser Kinder mit Angaben sind Vorerkrankungen bekannt [7].

Geschlecht	Altersgruppe (in Jahren)									
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90+
männlich	2	3	31	87	276	1.397	4.047	9.315	17.499	5.780
weiblich	6		21	50	137	578	1.778	5.197	17.199	11.349
gesamt	8	3	52	137	413	1.975	5.825	14.512	34.698	17.129

Abbildung 6: An das RKI übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Altersgruppe und Geschlecht; Angaben verfügbar für 74.752 Todesfälle (Stand: 23. März 2021, 0:00 Uhr)

Quelle: [7]

Inzidenz

Neuinfektionsraten

Durch die am 16. März 2020 in Deutschland eingeführten Maßnahmen konnte die Ausbreitung von SARS-CoV-2 zunächst drastisch verlangsamt werden (siehe Abbildung 2), allerdings kam es, nach einer vorübergehenden Stabilisierung der Fallzahlen auf einem erhöhten Niveau Ende August/Anfang September, ab Oktober in allen Bundesländern zu einem steilen und im Dezember 2020 teils exponentiellen Anstieg der Fallzahlen. Nach einem Rückgang Anfang dieses Jahres steigen die Fallzahlen insgesamt im Bundesgebiet seit Mitte Februar 2021 wieder an. Eine Beschleunigung des Anstiegs der Fallzahlen ist etwa seit dem 10. März 2021 sichtbar. Laut dem RKI ist das Risiko einer weiteren starken Zunahme der Fallzahlen deutlich erhöht [7] (siehe Tabelle 3-3).

Derzeit kann oft kein konkretes Infektionsumfeld ermittelt werden. Es wird nach wie vor von einer anhaltenden Zirkulation in der Bevölkerung ausgegangen. COVID-19-bedingte Ausbrüche betreffen aktuell insbesondere private Haushalte, zunehmend sind auch Kitas, Schulen und das berufliche Umfeld betroffen. In einigen Landkreisen ist ein konkreter größerer Ausbruch als Ursache für die hohen Inzidenzen bekannt, meist handelt es sich aber um ein diffuses Ausbruchsgeschehen.

Der Anteil größerer Ausbrüche mit mindestens fünf Fällen an allen dokumentierten Ausbrüchen hat seit Jahresbeginn deutlich abgenommen (MW 1 2021: 72%; MW 11 2021: 51%). Während der Anteil an Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen sowie in Krankenhäusern aktuell kontinuierlich und deutlich sinkt, nehmen Ausbrüche am Arbeitsplatz im gleichen Zeitraum in der Tendenz zu. Auch wird aktuell, nach einer Plateauphase, in den meisten Bundesländern wieder ein leichter Anstieg bei der Entwicklung der COVID-19-Fallzahlen auf Intensivstationen verzeichnet und auch die Rolle von Kindern und Jugendlichen bei der Ausbreitung von SARS-CoV-2 scheint sich zu ändern. Die Meldeinzidenzen steigen bei Kindern und Jugendlichen in allen Altersgruppen an. Eine ähnliche Entwicklung deutet sich mit zeitlicher Verzögerung (aufgrund der erst kürzlich erfolgten Öffnung) auch für die Schulen an. Analysen zufolge spielen dabei die leichter übertragbaren VOC, insbesondere B.1.1.7, eine wesentliche Rolle. Der Anteil der VOC B.1.1.7 hat sich mit aktuell >50% der untersuchten positiven Proben in Deutschland in den letzten Wochen deutlich erhöht. Das ist insofern besorgniserregend, als dass es sich nach bisherigen Erkenntnissen um eine deutlich

ansteckendere Variante handelt, die zudem vermutlich zu etwas schwereren Krankheitsverläufen führt als andere Varianten [7]. Die Wirksamkeit der derzeit zugelassenen Impfungen auf diese Virusvarianten wird aktuell untersucht, erscheint aber mechanistisch wahrscheinlich, da die durch die Impfung induzierten neutralisierenden Antikörper gegen viele unterschiedliche Bereiche (Epitope) des Spike-Proteins des SARS-CoV-2-Virus gerichtet sind, und somit eine polyklonale Immunantwort induziert wird.

Das RKI geht nach derzeitigen Erkenntnissen davon aus, dass alle Impfstoffe, die aktuell in Deutschland zur Verfügung stehen, sehr gut vor einer Erkrankung durch die in Deutschland hauptsächlich zirkulierende Variante B.1.1.7 und auch vor schweren Erkrankungen durch die anderen Varianten schützen [7]. Aufgrund der aktuell nochmals verschärften Maßnahmen zur Eindämmung des Infektionsgeschehens (www.bundesregierung.de; Stand: 24. März 2021) wird zum jetzigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass, nach einem weiteren Anstieg der Fallzahlen bis Anfang April, der fortgeführte Lockdown dazu führt, dass sich die Fallzahlen im April stabilisieren und sich dann ab Anfang Mai der Anfang des Jahres begonnene Abwärtstrend weiter fortsetzen wird. Ebenfalls zu berücksichtigen sind die zeitnah deutlich ansteigende Verfügbarkeit von Impfstoffen mit gleichzeitiger Ausweitung der Impfungen auf niedergelassene Allgemein- und Hausarztpraxen. Darauf basierend wurde für die Berechnung der Zielpopulation angenommen, dass der Höhepunkt der erneuten Welle bis Anfang April überschritten sein wird und somit die Anzahl der neu übermittelten Fälle nach einer Stabilisierung im April wieder überwiegend rückläufig sein wird [43]. Dabei ist jedoch auch in Betracht zu ziehen, dass eine weitere Infektionswelle grundsätzlich möglich ist und entsprechend zu einer drastischen Steigerung der Fallzahlen führen würde, während die angestrebte Durchimpfung der Bevölkerung im Laufe des Jahres 2021 vermutlich einen gegenläufigen Effekt zur Folge hätte.

Tabelle 3-3: Durchschnittliche Anzahl der SARS-CoV-2-Neuinfektionen pro Woche

KW 2020/21 ^a	Bestätigte Fälle: Durchschnittliche tägliche SARS-CoV-2-Neuinfektionen pro Woche
KW 18	1.064
KW 19	891
KW 20	679
KW 21	517
KW 22	458
KW 23	337
KW 24	335
KW 25	590
KW 26	460
KW 27	385
KW 28	347
KW 29	431

KW 2020/21^a	Bestätigte Fälle: Durchschnittliche tägliche SARS-CoV-2-Neuinfektionen pro Woche
KW 30	562
KW 31	689
KW 32	865
KW 33	1.136
KW 34	1.370
KW 35	1.260
KW 36	1.231
KW 37	1.396
KW 38	1.757
KW 39	1.867
KW 40	2.276
KW 41	3.733
KW 42	6.012
KW 43	10.691
KW 44	15.872
KW 45	17.974
KW 46	18.270
KW 47	18.357
KW 48	17.614
KW 49	18.358
KW 50	22.364
KW 51	24.992
KW 52	19.894
KW 53	17.600
KW 1	20.785
KW 2	16.999
KW 3	13.656
KW 4	11.181
KW 5	9.237
KW 6	7.267
KW 7	7.500
KW 8	8.069

KW 2020/21^a	Bestätigte Fälle: Durchschnittliche tägliche SARS-CoV-2-Neuinfektionen pro Woche
KW 9	8.356
KW 10	10.186
KW 11	13.075
Quelle: [43] a: Darstellung der durchschnittlichen Neuinfektionen pro Tag (basierend auf den Fällen gesamt pro KW) seit Beginn der Urlaubszeit (KW 18 2020) CoV=Coronavirus, KW=Kalenderwoche, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome	

Hospitalisierungsraten

Bei symptomatischen Patienten verläuft die Erkrankung laut der Daten aus dem deutschen Meldesystem bei über 80% der Patienten mild. Zwar liegen grundsätzlich Zahlen zum Anteil der hospitalisierten Patienten vor, allerdings sind die Zahlen zum Anteil der aufgrund eines schweren klinischen Verlaufs hospitalisierten und damit für RDV in Frage kommenden Patienten mit erheblicher Unsicherheit behaftet. Die Tendenz des Anteils der hospitalisierten COVID-19-Fälle, der seit der MW 35 2020 von 5% auf maximal 12% in der MW 53 2020 anstieg, ist nach leichten Schwankungen derzeit wieder deutlich rückläufig [7]:

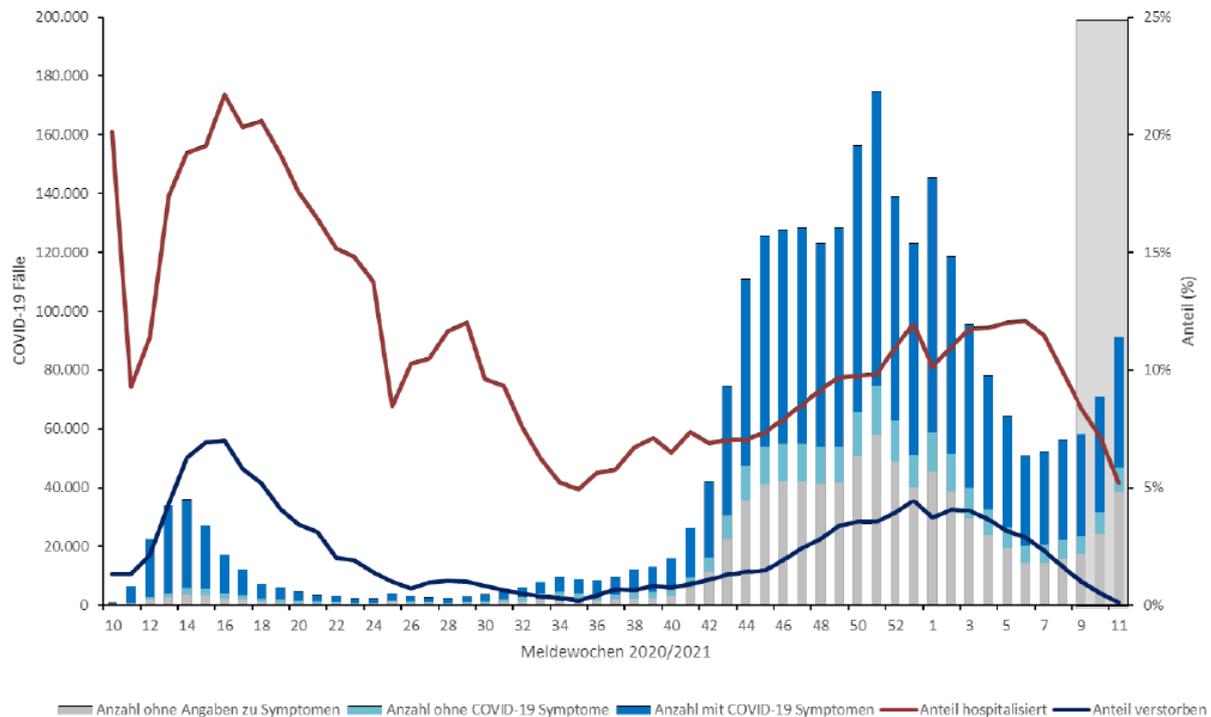


Abbildung 7: Darstellung der COVID-19-Fälle und Anteil der Verstorbenen sowie Anteil der Hospitalisierten, jeweils bezogen auf die Anzahl mit entsprechenden Angaben in MW 10-53 2020 und MW 01-11 2021^a (Datenstand: 23. März 2021; 0:00 Uhr).

Quelle: [7]

a: Für die MW 09-11 2021 sind insbesondere Nachmeldungen für Todesfälle und Hospitalisierungen zu erwarten.
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, MW=Meldewoche

Hierbei ist zudem zu berücksichtigen, dass sich die vom RKI in den Lageberichten genannte Hospitalisierungsrate nicht auf die Gesamtanzahl der infizierten Patienten, sondern auf die Patienten bezieht, für die Angaben zur Hospitalisierung vorliegen. Da jedoch davon auszugehen ist, dass die Patienten, bei denen keine Angaben zur Hospitalisierung vorliegen, primär nicht hospitalisiert sind, ist ebenfalls davon auszugehen, dass die genannte Rate eine Überschätzung der Anzahl der tatsächlich hospitalisierten Patienten darstellt. Berechnet man die Hospitalisierungsrate auf Basis der Anzahl der hospitalisierten Patienten und Gesamtzahl der infizierten Patienten, so liegt diese zwischen 1 und 3% unter der vom RKI berechneten und in den Lageberichten angegebenen Hospitalisierungsrate [43].

Im Folgenden wird zur Berechnung von einer Hospitalisierungsrate zwischen 4% und 7% ausgegangen. Diese basiert auf der Annahme, dass, nach einem weiteren Anstieg der Fallzahlen bis Anfang April, der fortgeführte Lockdown dazu führt, dass sich die Fallzahlen im April stabilisieren und sich dann ab Anfang Mai der Anfang des Jahres begonnene Abwärtstrend weiter fortsetzen wird. Ebenfalls zu berücksichtigen ist die zeitnah deutlich ansteigende Verfügbarkeit von Impfstoffen mit gleichzeitiger Ausweitung der Impfungen auf niedergelassene Allgemein- und Hausarztpraxen. Dies führt voraussichtlich dazu, dass die Anzahl der schweren und potenziell krankenhauspflichtigen COVID-19-Fälle im Verlauf

dieses Jahres drastisch sinken wird [43]. Es kann davon ausgegangen werden, dass die auf Basis dieser Raten ermittelte Anzahl der Patienten die Obergrenze der in Frage kommenden Zielpopulation und perspektivisch zudem eher eine Überschätzung darstellt. Da hospitalisierte Patienten nicht zwingend eine Pneumonie aufweisen oder Sauerstoffbedürftig sind, ist ein Teil der hospitalisierten Patienten zulassungsgemäß nicht für eine Therapie mit RDV geeignet.

Verteilung nach Geschlecht

Gemäß RKI-Lagebericht vom 11. September 2020¹ beträgt der Anteil an Männern bei 49% der Erkrankten und der Anteil an Frauen entsprechend bei 51% [41]. Damit sind Frauen und Männer von einer SARS-CoV-2-Infektion etwa gleich häufig betroffen [2]. Dabei gibt es Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede: Zwar ist die Verteilung in etwa gleich, allerdings scheint bei Männern ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe sowie, laut einer Übersichtsarbeit, ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko vorzuliegen [2, 44]. Die Ursache hierfür ist unklar, derzeit diskutiert werden Unterschiede in der Prävalenz der Risikofaktoren Rauchen und Adipositas sowie hormonelle Faktoren [45].

Verteilung nach Alter

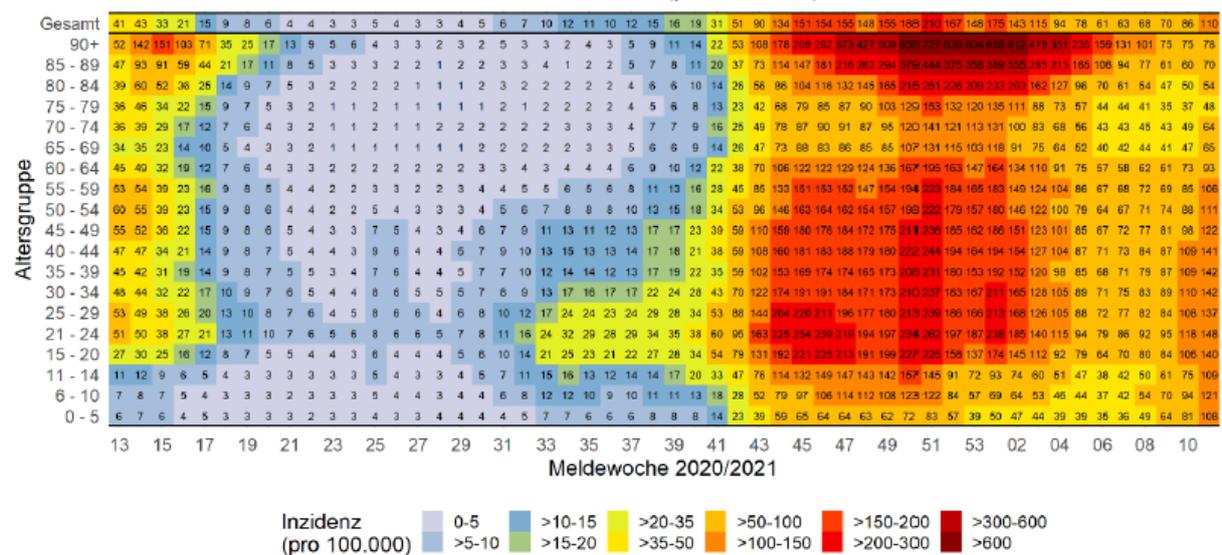


Abbildung 8: Darstellung der 7-Tage-Inzidenz der COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppe und MW (2.636.538 Fälle mit entsprechenden Angaben in den MW 11-53 2020 und MW 01-11 2021; Stand 23. März 2021, 0:00 Uhr).

Quelle: [7]

¹ Seither wurden die Angaben zur Geschlechterverteilung der Erkrankten nicht aktualisiert.

Neben den geschlechtsspezifischen Unterschieden zeigen sich auch deutliche Hinweise auf altersspezifische Unterschiede: So steigt das Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf aufgrund des weniger reagiblen Immunsystems im Alter (Immunseneszenz) ab 50 bis 60 Jahren deutlich an [24].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es handelt sich weiterhin nicht nur in Deutschland und Europa sondern auch weltweit um eine sehr dynamische und ernst zu nehmende Situation [6]. Nachdem im Sommer 2020 zunächst eine Verlangsamung der Ausbreitung der COVID-19 in Deutschland durch die raschen und umfangreichen Infektionsschutzmaßnahmen und das gute Mitwirken der Bevölkerung sehr gut gelungen ist, kam es, nach einer vorübergehenden Stabilisierung der Fallzahlen auf einem erhöhten Niveau Ende August/Anfang September, im Oktober in allen Bundesländern zu einem steilen Anstieg der Fallzahlen, der sich auch im Dezember 2020 und Januar 2021 fortsetzte. Nach einem Rückgang Anfang 2021 stiegen die Fallzahlen insgesamt im Bundesgebiet seit Mitte Februar 2021 wieder an. Eine Beschleunigung des Anstiegs der Fallzahlen ist etwa seit dem 10. März 2021 sichtbar. Laut dem RKI ist das Risiko einer weiteren starken Zunahme der Fallzahlen deutlich erhöht (siehe Tabelle 3-3) [7]. Derzeit kann oft kein konkretes Infektionsumfeld ermittelt werden und es wird nach wie vor von einer anhaltenden Zirkulation in der Bevölkerung ausgegangen. Während der Anteil an Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen sowie in Krankenhäusern aktuell kontinuierlich und deutlich sinkt, nehmen Ausbrüche am Arbeitsplatz im gleichen Zeitraum in der Tendenz zu, des Weiteren sind insbesondere private Haushalte und zunehmend auch Kitas und Schulen betroffen. Auch wird aktuell, nach einer Plateauphase, in den meisten Bundesländern wieder ein leichter Anstieg bei der Entwicklung der COVID-19-Fallzahlen auf Intensivstationen verzeichnet. Die Meldeinzidenzen steigen bei Kindern und Jugendlichen in allen Altersgruppen an und deuten auf eine sich ändernde Rolle von Kindern und Jugendlichen bei der Ausbreitung von SARS-CoV-2 hin [7]. Aktuell steigt die Zahl der Neuinfektionen wieder stetig an. Basierend auf den verlängerten Corona-Regeln wird derzeit davon ausgegangen, dass es Anfang April zu einem Höhepunkt der erneuten Infektionswelle kommen wird und die Neuinfektionszahlen nach einer Stabilisierung im April im Folgenden mit möglicherweise leichten Schwankungen im Großen und Ganzen ab Anfang Mai wieder sinken werden (Stand: 23. März 2021). Dies auch vor dem Hintergrund der mittlerweile zur Verfügung stehenden Impfstoffe – so sind aktuell bereits vier Impfstoffe in der EU zugelassen [8-11] und im Laufe dieses Jahres werden mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit weitere Impfstoffe dazu kommen. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass zwar bereits seit dem 27. Dezember 2020 in Deutschland geimpft wird, allerdings derzeit bei weitem noch nicht für alle impfwilligen Personen tatsächlich Impfstoff verfügbar ist; dies soll sich nach aktuellen Ankündigungen der Bundesregierung jedoch zeitnah ändern.

Einen weiteren Unsicherheitsfaktor stellt die aktuelle Dynamik der Verbreitung einiger neuer Varianten von SARS-CoV-2 (B.1.1.7, B.1.351 und B.1.1.28) dar, die eine leichtere

Übertragbarkeit aufweisen und ebenfalls bereits in Deutschland nachgewiesen wurden. Aktuell geht das RKI davon aus, dass die inzwischen bei mehr als 50% der untersuchten positiven Proben in Deutschland nachgewiesene Virusvariante B.1.1.7 deutlich ansteckender ist und vermutlich etwas schwerere Krankheitsverläufe verursacht als andere Varianten [7].

Unklar ist, ob und wie lange eine Immunität nach einer Infektion oder auch nach einer Impfung anhält, respektive inwieweit Reinfektionen, insbesondere bei Patienten mit milder oder moderater Erkrankung möglich sind. Untersuchungen an Mitarbeitenden im Gesundheitsdienst deuten darauf hin, dass nach überstandener Infektion Antikörper über mehrere Monate nachweisbar sind und Reinfektionen selten auftreten. Allerdings wiesen Reinfizierte hohe Virusmengen im Nase-Rachenbereich auf und könnten das Virus somit potenziell übertragen [2]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass ein Teil der Bevölkerung möglicherweise durch Infektionen mit anderen CoV eine kreuzreaktive zelluläre Immunität gegen SARS-CoV-2 aufweist [37, 38]. Aktuelle Untersuchungen zur Immunität nach einer SARS-CoV-2-Infektion weisen auch darauf hin, dass epidemiologische Daten, die sich nur auf den Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörper stützen, zu einer erheblichen Unterschätzung der Immunitätslage in der Bevölkerung führen können, da die Exposition gegenüber SARS-CoV-2 virusspezifische T-Zell-Reaktionen ohne Serokonversion induzieren kann [46]. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass eine hohe Dunkelziffer, respektive Untererfassung im Hinblick auf asymptomatisch Erkrankte vorliegt [2]. Entsprechend kann der Anteil der Bevölkerung, der einen Immunschutz gegen SARS-CoV-2 aufweist, auch sehr viel höher liegen.

Bei der Herleitung der Patientenzahlen wird auf Basis der aktuellen Infektionsdynamik und des derzeitigen Kenntnisstandes zu Impfstoffverfügbarkeit und -wirksamkeit davon ausgegangen, dass die Neuinfektionsraten aufgrund der ferner geltenden Maßnahmen sowie der steigenden Impfstoffverfügbarkeit – nach dem derzeitigen Anstieg und einer Stabilisierung der Zahlen im April – ab Anfang Mai mit eventuell leichten Schwankungen wieder abnehmen werden, respektive in Abhängigkeit von der Durchimpfungsrate zeitnah drastisch sinken. Obwohl die bereits laufende Impfung der Risikogruppen nur einen geringen Einfluss auf die Neuinfektionszahlen hat, kann davon ausgegangen werden, dass damit bereits ein deutlicher Effekt nicht nur auf die Hospitalisierungsraten, sondern vor allem auch auf die Zahl der auf Intensivstationen behandelten Personen und Todesfälle erzielt werden kann, da Jüngere seltener schwer erkranken.

Entsprechend der Ausführungen wird im Folgenden von den in Tabelle 3-4 dargestellten SARS-CoV-2-Neuinfektionen ausgegangen. Alle Annahmen sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.

Tabelle 3-4: Angenommene Entwicklung der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 über fünf Jahre

Jahr	Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 ^a
2021	2.187.365
2022	34.550
2023	13.070
2024	7.320
2025	3.640

Quelle: Schätzung der Neuinfektionen pro Monat hochgerechnet auf ein Jahr für die Jahre 2021 bis 2025 [43].
a: Annahmen: Aktuell kurzzeitiger Anstieg der Infektionszahlen mit einer Stabilisierung im April und ab Anfang Mai rückläufige Neuinfektionsraten ohne weitere Infektionswelle sowie in 2021 rasch fortschreitende Durchimpfung der Bevölkerung (Stand: 23. März 2021).
CoV=Coronavirus, SARS =Severe Acute Respiratory Syndrome

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zbAM)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
RDV	51.622-90.338 ^{b,c}	45.163-79.036

a: Jahreszeitraum: 1. Januar 2021 – 31. Dezember 2021 [43].
b: Spanne Hospitalisierungsrate der COVID-19-Erkrankten: 4-7%
c: Anteil der hospitalisierten COVID-19-Patienten, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) benötigen: 59%
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zum Stand 23. März 2021 sind ca. 165.900 Patienten aktiv an COVID-19 erkrankt (bestätigte Fälle: 2.674.710, Verstorbene: 74.964, Genesene: ca. 2.433.800) [7].

Die Zielpopulation für RDV ist zulassungsgemäß beschränkt auf hospitalisierte Patienten; dies ergibt sich aus dem Wortlaut der Fachinformation wie folgt [35]: „Remdesivir darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können (siehe Abschnitt 4.4).“ Die Notwendigkeit einer engmaschigen Beobachtung und der konsekutiven expliziten Beschränkung der RDV-Gabe auf hospitalisierte Patienten ergibt sich insbesondere aus den unter und nach RDV-Gabe beobachteten, sowohl Infusions-assoziierten als auch anaphylaktischen Hypersensitivitätsreaktionen, die das sofortige Absetzen der RDV-Infusion sowie die Einleitung entsprechender Behandlungsmaßnahmen erfordern. Im Hinblick auf eine Pneumonie mit einem Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung gehören gemäß der S3-Leitlinie – Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Hypoxämie/Sauerstoffpflichtigkeit zu den Kriterien, die eine stationäre Aufnahme der Patienten erforderlich machen können [29]. Insbesondere im Hinblick auf SARS-CoV-2 besteht die klinische Erfahrung, dass es bei Patienten, die schon Sauerstoff bekommen, innerhalb kurzer Zeit zu einer raschen Verschlechterung kommen kann. Aus diesem Grund soll ein kontinuierliches Monitoring unter ständiger Intubationsbereitschaft gewährleistet sein und beispielsweise sollten High-Flow Sauerstofftherapie und nicht-invasive Beatmung bei akuter hypoxämischer Insuffizienz auf der Intensivstation durchgeführt werden. Bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) und Atemfrequenzen > 30 Atemzüge/min soll die Intubation und invasive Beatmung erwogen werden, bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von < 100 mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen [18]. Daher ist eine Hospitalisierung bei Patienten mit COVID-19 mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf, die für eine Therapie mit RDV in Frage kommen, medizinisch absolut notwendig.

Zudem sind nur hospitalisierte COVID-19-Patienten, mit Pneumonie-bedingtem Bedarf an einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) Teil der Zielpopulation. Basierend auf den nutzenbewertungsrelevanten Studien (GS5774-A, GS5773-A, ACTT-1, SOLIDARITY) benötigen von den hospitalisierten COVID-19-Patienten mit Sauerstoffbedarf zwischen 16 und 82% eine Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn (siehe Tabelle 3-6). Allerdings wurden in den Studien GS5774-A und GS5773-A die Populationen durch die Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich des Sauerstoffbedarfs eingeschränkt (GS5774-A: $\text{SpO}_2 > 94\%$ bei Raumluft, GS5773-A: $\text{SpO}_2 < 94\%$ oder Sauerstoffbedarf) [47, 48], und in der SOLIDARITY sollten nur Patienten mit einer

SpO₂<94% bei Raumluft oder Sauerstoffbedarf eingeschlossen werden [49]. Nur in der ACTT-1 waren SpO₂ und Sauerstoffbedarf nicht allein ausschlaggebend für den Einschluss in die Studie [50], weshalb im Folgenden von dem in der ACTT-1 gefundenen Anteil von 59% der Patienten mit Sauerstoffbedarf (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie zu Behandlungsbeginn) ausgegangen wird.

Tabelle 3-6: Herleitung des Anteils der Patienten mit Sauerstoffbedarf (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie zu Behandlungsbeginn)

Studie	Anteil der Patienten mit Sauerstoffbedarf (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie zu Behandlungsbeginn) ^a
GS5774-A	16%
GS5773-A	83%
ACTT-1	59%
SOLIDARITY	82%
Quellen: [47-50]	
a: Angabe von gerundeten Werte; zur weiteren Berechnung wurden die gerundeten Werte herangezogen.	

Im Folgenden wird von einem Anteil an gesetzlich krankenversicherten Personen von 87,5% ausgegangen (Basis: 73.053.000 gesetzlich Krankenversicherte [51] bei einer Bevölkerungszahl von 83.500.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2019 [52]).

Entsprechend ergibt sich eine theoretische Zielpopulation für RDV auf Basis folgender Parameter – an dieser Stelle sei nochmals betont, dass alle Annahmen mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind, die bereits beschrieben wurden.

Tabelle 3-7: GKV-Patienten in der Zielpopulation für RDV

Geschätzte Zielpopulation (1. Januar 2021 – 31. Dezember 2021)	
Gesamtanzahl Patienten mit COVID-19 ^a	2.187.365
Davon hospitalisiert (4-7%) ^b	87.495-153.116
Davon mit Sauerstoffbedarf in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn (59%)	51.622-90.338
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (87,5%)	45.163-79.036
a: Basierend auf der Schätzung der Neuinfektionen pro Monat für den Zeitraum von 1. Januar 2021 – 31. Dezember 2021 [43].	
b: Es wird davon ausgegangen, dass die zeitnah deutlich ansteigende Verfügbarkeit von Impfstoffen und die dadurch beschleunigte Impfung der Risikogruppen zwar vorerst nur geringe Auswirkungen auf die Neuinfektionszahlen haben wird, jedoch die Hospitalisierungsraten dadurch weiter drastisch sinken werden, da die jüngere Bevölkerung tendenziell weniger schwer erkrankt. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass die vom RKI angegebenen Hospitalisierungsraten eher eine Überschätzung darstellen, da die zugrunde gelegte Basisgröße nicht die Anzahl der Infizierten, sondern lediglich die Anzahl der Patienten mit Angaben zur Hospitalisierung ist.	
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RKI=Robert Koch-Institut	

Grundsätzlich sind die Zahlen mit großen Unsicherheiten behaftet und können sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung darstellen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM)

Bezeichnung der Therapie (zbAM)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^a
RDV	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Beträchtlich	45.163-79.036 ^b

a: Basierend auf der Schätzung der Neuinfektionen pro Monat für den Zeitraum von 1. Januar 2021 – 31. Dezember 2021 [43].
b: Es wird davon ausgegangen, dass die zeitnah deutlich ansteigende Verfügbarkeit von Impfstoffen und die dadurch beschleunigte Impfung der Risikogruppen zwar vorerst nur geringe Auswirkungen auf die Neuinfektionszahlen haben wird, jedoch die Hospitalisierungsraten dadurch weiter drastisch sinken werden, da die jüngere Bevölkerung tendenziell weniger schwer erkrankt. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass die vom RKI angegebenen Hospitalisierungsraten eher eine Überschätzung darstellen, da die zugrunde gelegte Basisgröße nicht die Anzahl der Infizierten, sondern lediglich die Anzahl der Patienten mit Angaben zur Hospitalisierung ist.

GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, RKI=Robert Koch-Institut, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten wurde basierend auf den Angaben des RKI zu den gemeldeten COVID-19-Fällen sowie den berichteten Hospitalisierungsraten für das Jahr 2021 geschätzt. Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) können gemäß Zulassung eine Therapie mit RDV beginnen (siehe Abschnitt 3.2.4). Somit wird für alle Patienten in der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-5) ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht.

Die getroffenen Annahmen können sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen. Einerseits kann davon ausgegangen werden, dass die bereits begonnene Impfung der

Risikogruppen zwar voraussichtlich nur geringe Auswirkungen auf die Neuinfektionszahlen haben wird, jedoch die Hospitalisierungsraten weiter sinken werden, da die jüngere Bevölkerung tendenziell weniger schwer erkrankt. Andererseits kann es durch Verzögerungen bei der Durchimpfung der Bevölkerung sowie der raschen Ausbreitung der neuen SARS-CoV-2 VOC mit der gleichzeitigen Lockerung derzeit bestehender Restriktionen zu einer rasch ansteigenden Zahl an Neuinfektionen und folglich auch zu steigenden Hospitalisierungsraten kommen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Erkrankung und Epidemiologie der COVID-19 in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zu COVID-19 in Deutschland. Zu berücksichtigen ist, dass es aufgrund der Dynamik der derzeitigen Lage zu kontinuierlichen Aktualisierungen der herangezogenen Informationsquellen (RKI, STAKOB, etc.) kommt. Folglich kann es zum Zeitpunkt der Bewertung bereits wieder aktuellere respektive zusätzliche Informationen geben. Die dargelegten Angaben zu COVID-19 wurden so aktuell wie möglich

gehalten. Die Informationen aus dem täglich erscheinenden Lagebericht des RKI zur COVID-19 haben den Stand vom 23. März 2021.

Darüber hinaus wurde ausgewählte Literatur berücksichtigt.

Die Informationen zur Dosierung und den Therapieschemata wurden der RDV-Fachinformation entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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] Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. Stand: 23. Februar 2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html (aufgerufen am: 02.03.2021).
- [2] Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 25. Februar 2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText3 (aufgerufen am: 02.03.2021).
- [3] World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance. 25 January 2021.
- [4] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020.
- [5] World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 30 January 2020 08.05.2020.
- [6] Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 26. Februar 2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html (aufgerufen am: 02.03.2021).
- [7] Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 23.03.2021 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2021.
- [8] AstraZeneca AB. Produktinformation COVID-19 Vaccine AstraZeneca Injektionssuspension COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]). Stand: Januar 2021.
- [9] BioNTech Manufacturing GmbH. Produktinformation Comirnaty Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert). Stand der Information: Dezember 2020.
- [10] Moderna Biotech Spain SL. Produktinformation COVID-19 Vaccine Moderna Injektionsdispersion COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert). Stand der Information: Januar 2021.
- [11] Janssen-Cilag International NV. Produktinformation COVID-19 Vaccine Janssen Injektionssuspension COVID-19-Impfstoff (Ad26.COV2-S [rekombinant]). Stand der Information: März 2021.

- [12] Merck Sharp & Dohme Corp. News Release. Merck Discontinues Development of SARS-CoV-2/COVID-19 Vaccine Candidates; Continues Development of Two Investigational Therapeutic Candidates. 25. Januar 2021.
- [13] Today 24 News. Sanofi's Covid-19 vaccine will not be available until 2022. 14. Februar 2021.
- [14] Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 Jul 3.
- [15] Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020.
- [16] Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci*. 2020;10:40.
- [17] Robert Koch-Institut. COVID-19: Entlassungskriterien aus der Isolierung. Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte. Stand: 26. Februar 2021.
- [18] Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. S3-Leitlinie. Stand: 23. Februar 2021.
- [19] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-61.
- [20] Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jul;163(1):3-11.
- [21] Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):821-31.
- [22] Center for Disease Control and Prevention. Healthcare Workers. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 16. Februar 2021.
- [23] Feldt T, Guggemos W, Heim K, Lübbert C, Mikolajewska A, Niebank M, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 1. März 2021.
- [24] Robert Koch-Institut. Informationen und Hilfestellungen für Personen mit einem höheren Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf. Stand: 29. Oktober 2020. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikogruppen.html (aufgerufen am: 02.03.2021).
- [25] Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, Uhrig A, Witzke O, et al. Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten. Hinweise von Klinikern für Kliniker. Welche Rolle spielt ein mögliches Hyperinflammationssyndrom bei einer schweren COVID-19-Infektion und können hieraus Konsequenzen für die Therapie gezogen werden? 2020.
- [26] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.

- [27] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020 May;39(5):405-7.
- [28] Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, Uhrig A, Witzke O, et al. Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten. Hinweise von Klinikern für Kliniker. Wann könnte die Einleitung einer antiviralen Therapie gerechtfertigt werden? 2020.
- [29] Ewig S, Hoffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update Pneumologie. 2016 Mar;70(3):151-200.
- [30] Mayo Clinic. Patient Care & Health Information – Diseases & Conditions: Pneumonia. 2020. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pneumonia/symptoms-causes/syc-20354204> (aufgerufen am: 24.02.2021).
- [31] Wiesner O, Busch M, David S. Therapie schwerer COVID-19-Verläufe in der Intensivmedizin. *Internist (Berl).* 2020 Aug;61(8):804-12.
- [32] Mayo Clinic. COVID-19 (coronavirus): Long-term effects. Stand: 17. November 2020. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351> (aufgerufen am: 24.02.2021).
- [33] Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul 28.
- [34] Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, Uhrig A, Witzke O, et al. Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten. Hinweise von Klinikern für Kliniker. Gibt es antivirale Substanzen, die zur Behandlung von COVID-19 zur Verfügung stehen? Stand: 8. Juli 2020.
- [35] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Veklury® (Remdesivir). Stand der Information: Dezember 2020.
- [36] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Risikobewertungsverfahren. Dexamethason: Behandlung von Erwachsenen mit der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19), die eine Atemunterstützung benötigen. 2020. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S_TP/a-f/dexamethason.html (aufgerufen am: 13.10.2020).
- [37] Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors. *medRxiv.* 2020.
- [38] Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020 May 20.
- [39] ärzteblatt.de. Gesundheitsministerium rechnet mit Spätfolgen nach COVID-19-Erkrankungen. 2020.
- [40] Robert Koch-Institut. Falldefinition Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2), Stand: 23. Dezember 2020.
- [41] Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 11.09.2020 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2020.
- [42] Bundesgesundheitsministerium. Verordnung über die Ausdehnung der Meldepflicht nach § 6 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 und § 7 Absatz 1 Satz 1 des Infektionsschutzgesetzes auf Infektionen mit dem erstmals im Dezember 2019 in Wuhan/Volksrepublik China aufgetretenen neuartigen Coronavirus („2019-nCoV“) 2020.

- [43] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation und Kostenberechnung. 2021.
- [44] Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020 Aug 26.
- [45] Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic: Are Men Vulnerable and Women Protected? *JACC Case Rep*. 2020 Jul 15;2(9):1407-10.
- [46] Gallais F, Velay A, Wendling M-J, Nazon C, Partisani M, Sibilica J, et al. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces Cellular Immune Response without Seroconversion. *medRxiv*. 2020.
- [47] Gilead Sciences Inc. A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS 5734™) in Participants with Severe COVID-19. Interim (Final Part A) Clinical Study Report. GS-US-540-5773. 2020.
- [48] Gilead Sciences Inc. A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment. Interim 2 (Final Part A) Clinical Study Report. GS-US-540-5774. 2020.
- [49] WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2.
- [50] Gilead Sciences Inc. A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. Final Clinical Study Report. ACTT-1 (CO-US-540-5776). 2020.
- [51] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF20 Bund. Stand: Juli 2020.
- [52] Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2021 für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2). 2019. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!y=2020&a=12,100&v=2&o=2020v2&g> (aufgerufen am: 08.03.2021).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
RDV	Erwachsene und Jugendliche	i.v. Infusion über 30-120 min	1	5-10 Tage
Therapie nach Maßgabe des Arztes	(≥12 Jahre und ≥40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

RDV darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können [1] und wird daher ausschließlich stationär eingesetzt.

Gemäß Fachinformation steht RDV als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder als Konzentrat² zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Dosierung von 100 mg pro Durchstechflasche zur Verfügung. Die Verabreichung erfolgt als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten. Die Behandlungsdauer beträgt fünf bis maximal zehn Tage [1].

Aktuell ist unklar, ob sich COVID-19-Patienten erneut infizieren können. Ebenfalls unklar ist bislang die Dauer einer möglichen Immunität [2]. Unabhängig davon, wird davon ausgegangen, dass, sollte ein Patient erneut erkranken, er ebenfalls – analog zum Vorgehen bei einer Neuinfektion – neu erfasst wird. Daher wird zur Berechnung der Kosten eine RDV-Therapie pro Jahr zugrunde gelegt.

Aufgrund der sehr dynamischen Entwicklung der Kenntnisse zum Krankheitsgeschehen von COVID-19 und der möglichen therapeutischen Interventionen, war zum damaligen Zeitpunkt (12. August 2020) keine eindeutige Therapieempfehlung möglich und entsprechend wurde als zVT vom G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes vergeben [3]. Auch aktuell kann nach

² Das Konzentrat wird hier der Vollständigkeit halber mit aufgeführt, das Inverkehrbringen ist jedoch nicht geplant.

wie vor keine eindeutige Therapieempfehlung getroffen werden – so stehen bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 im vorliegenden Anwendungsgebiet RDV und Dexamethason (bei schwerer COVID-19) und ansonsten nur mehr supportive Maßnahmen zur Verfügung. Andere Therapien können derzeit außerhalb von Studien-Settings nicht empfohlen werden [4].

Zu berücksichtigen ist zudem, dass auch Patienten unter RDV-Behandlung unterstützende symptomatische Therapien bekommen können (inkl. Dexamethason); somit fallen keine zusätzlichen Kosten für diese Therapien an.

Zusammenfassend wird davon ausgegangen, dass eine Therapieentscheidung vom Arzt in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und der damit einhergehenden Symptomatik sowie unter Berücksichtigung der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Behandlungsempfehlungen und neusten therapeutischen Erkenntnissen patientenindividuell unterschiedlich getroffen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
RDV	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	i.v. Infusion über 30-120 min	5-10 Tage
Therapie nach Maßgabe des Arztes		Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie

in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
RDV	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche	5-10 Tage	Initialdosis: 200 mg Erhaltungsdosis: 100 mg	600-1.100 mg (6-11 Einzeldosen à 100 mg)
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Patientenindividuell unterschiedlich		
RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die empfohlene Dosierung von RDV für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg ist eine Initialdosis von 200 mg RDV an Tag 1, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg RDV einmal täglich ab Tag 2 [1].

Bei einer Gesamtbehandlungsdauer von fünf Tagen werden insgesamt 600 mg RDV, respektive sechs Einzeldosen zu 100 mg, bei einer Gesamtbehandlungsdauer von zehn Tagen 1.100 mg RDV, respektive 11 Einzeldosen zu 100 mg benötigt [1].

In der klinischen Praxis erfolgt im Grunde ausschließlich eine Behandlung über 5 Tage.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zbAM und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
RDV (Veklury, 100 mg Durchstechflasche)	547,40 €(460,00 €zuzgl. 19% MwSt.)	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich	
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

RDV ist ein Klinikprodukt, das ausschließlich stationär eingesetzt wird [1].

Die Vergütung eines stationären, somatischen Leistungsfalls erfolgt im Krankenhaus über das pauschalisierte Entgeltsystem der Diagnosis Related Groups (DRG). Infolge der Kalkulationslücke von zwei Jahren liegen dem DRG-System 2020 die Kalkulations- bzw. Kostendaten aus dem Jahr 2018 zugrunde, weshalb die direkten Kosten von RDV im DRG-System 2020 nicht berücksichtigt sind. Die Krankenhäuser erhalten RDV im Direktbezug, somit stellt der Herstellerabgabepreis zuzüglich Mehrwertsteuer die Basis der Berechnung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) dar [5]. Der Preis für eine Flasche RDV beträgt 460,00 € Zuzüglich 19% Mehrwertsteuer ergeben sich GKV-Kosten von 547,40 €[6].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
RDV	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	keine	k. A.	k. A.
Therapie nach Maßgabe des Arztes		keine	k. A.	k. A.

GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, k. A.=Keine Angabe, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Dossievorlage sollen in den Kosten für zusätzliche Leistungen nur die Leistungen aufgeführt werden, die zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) und der zVT regelhaft unterschiedlich sind. Analog zum Vorgehen des G-BA werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen inkl. Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sofern klinisch angezeigt) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht abgebildet.

Sowohl bei der Behandlung mit RDV als auch unter der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes werden supportive Maßnahmen begleitend eingesetzt. Entsprechend bestehen bei der Anwendung keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

Das zbAM wird zudem für die Behandlung einer COVID-19-Infektion im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich somit keine Kosten für den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen ergeben. Folglich fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Anwendung des zbAM und der zVT fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
RDV	Erwachsene und Jugendliche	Keine	0,00 €
Therapie nach Maßgabe des Arztes	(≥12 Jahre und ≥40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Keine	0,00 €
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
RDV	Erwachsene und Jugendliche (≥12 Jahre und ≥40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	3.284,40 €	0,00 €	0,00 €	3.284,40 €
Therapie nach Maßgabe des Arztes		6.021,40 €			6.021,40 €
		Patientenindividuell unterschiedlich			
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser

Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

RDV darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können [1].

Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit RDV durchgeführt. Das Gesamtpotenzial für Wechselwirkungen ist derzeit unbekannt; Patienten sollten während des Zeitraums der Anwendung von RDV sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der in-vitro beobachteten antagonistischen Wirkung wird die gleichzeitige Anwendung von RDV und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquin-Sulfat nicht empfohlen [1].

Es ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen.

Therapieabbrüche

In der Studie GS5774-A wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) berichtet, weder unter der 5- noch unter der 10-tägigen Therapie. In der ACTT-1 Studie traten unter der 10-tägigen RDV-Therapie 54 (11,3%) Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. In der Studie CAP-2 brachen 18 Patienten (11,6%) unter einer 10-tägigen Behandlung mit RDV die Therapie aufgrund von UE ab. In der Publikation zur SOLIDARITY liegen keine entsprechenden Angaben vor. In der ergänzend dargestellten Studie GS5773-A traten unter RDV-Therapie 8 (4,9%, 5-tägige Therapie) und 19 (11,4%, 10-tägige Therapie) Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit stehen bereits vier Impfstoffe zur Verfügung. In einem ersten Schritt werden vorrangig die ältere Bevölkerung und Risikogruppen geimpft. Dies führt nicht notwendigerweise zu einem direkten Rückgang der Neuinfektionen, wird aber zeitnah einen Einfluss auf die Hospitalisierungsraten und die Auslastung der Intensivstationen haben, da die jüngere Bevölkerung und Personen ohne Risikofaktoren in der Regel weniger schwer erkranken. Sobald im weiteren Verlauf auch die restliche Bevölkerung geimpft wird, wird davon ausgegangen, dass nach 2021 nur noch vereinzelt Infektionen mit SARS-CoV-2 auftreten.

Vor dem beschriebenen Hintergrund wird bei der Herleitung der Patientenzahlen davon ausgegangen, dass die Neuinfektionsraten zunächst weiterhin leicht sinken, nach dem Frühling 2021 immer stärker abnehmen und mit der fortschreitenden Durchimpfung der Bevölkerung ab Mitte 2021 drastisch sinken.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Dosierung und den Therapieschemata wurden der Fachinformation von RDV entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf dem Herstellerabgabepreis pro Flasche von 460,00 €

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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] Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 25. Februar 2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText3 (aufgerufen am: 02.03.2021).
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-180. Remdesivir zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung. 12. August 2020.

- [4] Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. S3-Leitlinie. Stand: 23. Februar 2021.
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceftolozan/Tazobactam (akute Pyelonephritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 940. 29. Juni 2020.
- [6] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation und Kostenberechnung. 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von RDV entnommen [1]. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

RDV darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von RDV für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg ist:

- Tag 1 – Einmalige Initialdosis von RDV 200 mg als intravenöse Infusion
- Ab Tag 2 – RDV 100 mg einmal täglich als intravenöse Infusion.

Die gesamte Behandlungsdauer sollte mindestens fünf Tage und nicht mehr als zehn Tage betragen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von RDV erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von RDV wurde bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 30 mL/min erhielten RDV zur Behandlung der COVID-19 ohne Dosisanpassung. RDV sollte bei Patienten mit einer eGFR < 30 mL/min nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von RDV wurde bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Gewicht <40 kg wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

RDV wird als intravenöse Infusion nach weiterer Verdünnung/nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung angewendet.

Nicht als intramuskuläre Injektion anwenden.

Für Anweisungen zur Verdünnung/zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Tabelle 3-17: Empfohlene Infusionsrate für verdünntes RDV-Konzentrat²/für rekonstituiertes und verdünntes RDV-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Infusionsbeutelvolumen	Infusionszeit	Infusionsrate
250 mL	30 min	8,33 mL/min
	60 min	4,17 mL/min
	120 min	2,08 mL/min
100 mL	30 min	3,33 mL/min
	60 min	1,67 mL/min
	120 min	0,83 mL/min

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Überempfindlichkeit einschließlich infusionsbedingte und anaphylaktische Reaktionen***

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich infusionsbedingter und anaphylaktischer Reaktionen während und nach der Anwendung von RDV beobachtet. Anzeichen und Symptome können Hypotonie, Hypertonie, Tachykardie, Bradykardie, Hypoxie, Fieber, Dyspnoe, Keuchen, Angioödem, Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Diaphoresis

und Schüttelfrost umfassen. Langsamere Infusionsraten mit einer maximalen Infusionszeit von bis zu 120 Minuten können erwogen werden, um diesen Anzeichen und Symptomen potenziell vorzubeugen. Bei Anzeichen oder Symptomen einer klinisch bedeutsamen Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von RDV unverzüglich beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Anstieg der Transaminasen

Ein Anstieg der Transaminasen wurde in den klinischen Studien zu RDV bei gesunden Probanden und bei Patienten mit COVID-19 beobachtet. Bei allen Patienten sollte vor Beginn der Therapie und während der Anwendung von RDV die Leberfunktion überwacht werden, sofern dies klinisch angezeigt ist. Es wurden keine klinischen Studien mit RDV bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung durchgeführt. RDV sollte bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

- Die Behandlung mit RDV sollte nicht bei Patienten mit einem Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert \geq dem 5-Fachen der normalen Obergrenze zu Therapiebeginn begonnen werden.
 - Die Therapie mit RDV sollte bei Patienten abgebrochen werden, die eine der folgenden Laborwertauffälligkeiten bzw. eines der folgenden Symptome entwickeln:
 - ALT-Spiegel \geq dem 5-Fachen der normalen Obergrenze während der Behandlung mit RDV. Die Behandlung kann erneut begonnen werden, wenn der ALT-Spiegel $<$ dem 5-Fachen der normalen Obergrenze ist.
- ODER
- ALT-Anstieg, der mit Anzeichen oder Symptomen einer Leberentzündung oder ansteigendem konjugiertem Bilirubin, ansteigender alkalischer Phosphatase oder einer ansteigenden internationalen normalisierten Ratio einhergeht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

In tierexperimentellen Studien an Ratten und Affen wurde schwere Nierentoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Der Mechanismus dieser Nierentoxizität ist nicht vollständig geklärt. Eine Relevanz für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei allen Patienten sollte vor dem Beginn der Therapie mit RDV und während der Anwendung die eGFR bestimmt werden, sofern dies klinisch angezeigt ist. RDV sollte bei Patienten mit einer eGFR <30 mL/min nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

RDV enthält Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), das über die Niere ausgeschieden wird und sich bei Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion ansammelt, was sich potenziell nachteilig auf die Nierenfunktion auswirken

kann. Daher sollte RDV bei Patienten mit einer eGFR <30 mL/min nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Risiko einer verminderten antiviralen Aktivität bei gleichzeitiger Anwendung mit Chloroquin oder Hydroxychloroquin

Die gleichzeitige Anwendung von RDV und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquin-Sulfat wird aufgrund von In-vitro-Daten, die eine antagonistische Wirkung von Chloroquin auf die intrazelluläre Stoffwechselaktivierung und antivirale Aktivität von RDV nachweisen, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit RDV durchgeführt. Das Gesamtpotenzial für Wechselwirkungen ist derzeit unbekannt; Patienten sollten während des Zeitraums der Anwendung von RDV sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der in-vitro beobachteten antagonistischen Wirkung wird die gleichzeitige Anwendung von RDV und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquin-Sulfat nicht empfohlen.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf RDV

In-vitro ist RDV ein Substrat für Esterasen im Plasma und Gewebe, die Stoffwechsellenzyme Cytochrom P450 (CYP)2C8, CYP2D6 und CYP3A4 und ein Substrat für den organischen Anion-Transporter (OATP) 1B1 und den P-Glykoprotein (P-gp)-Transporter.

Das Potenzial für eine Wechselwirkung von RDV mit Hemmern/Induktoren des hydrolytischen Signalweges (Esterasen) oder CYP2C8, 2D6 oder 3A4 wurde nicht untersucht. Das Risiko einer klinisch relevanten Wechselwirkung ist nicht bekannt. Starke Inhibitoren können eine erhöhte Exposition gegenüber RDV zur Folge haben. Die Verwendung von starken Induktoren von P-gp (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von RDV senken könnten, wird nicht empfohlen.

Dexamethason wurde als mittelstarker Induktor von CYP3A und P-gp beschrieben. Die Induktion ist dosisabhängig und tritt nach mehrfachen Dosierungen ein. Dexamethason hat wahrscheinlich keine klinisch bedeutsame Wirkung auf RDV, da RDV eine mäßige bis hohe hepatische Extraktionsratio hat und über einen kurzen Zeitraum zur Behandlung der COVID-19 angewendet wird.

Auswirkungen von RDV auf andere Arzneimittel

In-vitro ist RDV ein Hemmer von CYP3A4, OATP1B1 und OATP1B3. Die klinische Relevanz dieser In-vitro-Arzneimittelwechselwirkungen ist nicht erwiesen. RDV kann vorübergehend Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A oder OATP 1B1/1B3 sind, erhöhen. Es liegen keine Daten vor, allerdings kann empfohlen werden, dass Arzneimittel, die Substrate von CYP3A4 oder Substrate von OATP 1B1/1B3 sind, mindestens zwei Stunden nach der Gabe von RDV angewendet werden sollten. RDV induziert in-vitro CYP1A2 und potenziell CYP3A. Eine gleichzeitige Anwendung von RDV mit Substraten von CYP1A2 oder

CYP3A4 mit schmaler therapeutischer Breite kann den Verlust von deren Wirksamkeit zur Folge haben.

Dexamethason ist ein Substrat von CYP3A4. Obwohl RDV CYP3A4 hemmt, hat es aufgrund der schnellen Elimination nach der i.v. Anwendung wahrscheinlich keine maßgebliche Wirkung auf die Exposition von Dexamethason.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von RDV bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). RDV darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit RDV aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmittel anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob RDV in die menschliche Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf das gestillte Kleinkind oder auf die Milchproduktion hat.

In tierexperimentellen Studien wurde der nukleosidanaloge Metabolit GS-441524 in gesäugten Rattenjungtieren, deren Muttertieren RDV verabreicht worden war, nachgewiesen. Daher kann angenommen werden, dass RDV und seine Metaboliten beim Tier in die Milch übergehen.

Aufgrund der Möglichkeit einer Virusübertragung an SARS-CoV-2-negative Säuglinge und von Nebenwirkungen des Arzneimittels bei gestillten Säuglingen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit RDV verzichtet werden soll/die Behandlung mit RDV zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von RDV auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei männlichen Ratten wurde keine nachteilige Wirkung auf die Paarung oder Fertilität während einer RDV-Behandlung festgestellt. Bei weiblichen Ratten wurde jedoch eine Einschränkung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Es wird erwartet, dass RDV keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf diese Fähigkeiten hat.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Die Behandlung einer Überdosierung mit RDV sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit RDV.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (EPAR – Product Information) von RDV entnommen [1]:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zu den wichtigen Risiken und fehlenden Informationen sind im Risk-Management-Plan folgende Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [2].

Tabelle 3-18: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	-
Wichtige potenzielle Risiken	-
Fehlende Informationen	Sicherheit von Patienten mit Leberfunktionsstörung
	Sicherheit von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
	Sicherheit von schwangeren und stillenden Frauen

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen	
Sicherheit von Patienten mit Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2 • Patienteninformation Abschnitt 2
Sicherheit von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 • Patienteninformation Abschnitt 2
Sicherheit von schwangeren und stillenden Frauen	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitte 4.6 • Patienteninformation Abschnitt 2

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation (EPAR – Product Information) [1] und dem Risk-Management-Plan entnommen [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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] Gilead Sciences Ireland UC. EU Risk Management Plan for Remdesivir. 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zbAM zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Überwachung der Leberwerte	„Ein Anstieg der Transaminasen wurde in den klinischen Studien zu Remdesivir bei gesunden Probanden und bei Patienten mit COVID-19 beobachtet. Bei allen Patienten sollte vor Beginn der Therapie und während der Anwendung von Remdesivir die Leberfunktion überwacht werden, sofern dies klinisch angezeigt ist.“	Ja
2.	Überwachung der Nierenfunktion	„Bei allen Patienten sollte vor dem Beginn der Therapie mit Remdesivir und während der Anwendung die eGFR bestimmt werden, sofern dies klinisch angezeigt ist. Remdesivir sollte bei Patienten mit einer eGFR <30 mL/min nicht angewendet werden.“	Ja

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Fachinformation zu RDV vom Dezember 2020 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20 werden durch den EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM-Version: 1. Quartal 2021 (www.kbv.de/html/ebm.php).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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