

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remdesivir (Veklury®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

*Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019
(COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche
Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko
haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu
entwickeln*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen	10
Tabelle 3-2: Erfasste Symptome für COVID-19-Fälle in Deutschland (Meldedaten).....	25
Tabelle 3-3: Klinische Klassifikation der COVID-19 nach Schweregrad	26
Tabelle 3-4: Durchschnittliche Anzahl der SARS-CoV-2-Neuinfektionen pro Woche	44
Tabelle 3-5: Angenommene Entwicklung der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 über fünf Jahre	50
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	51
Tabelle 3-7: GKV-Patienten in der Zielpopulation für RDV	54
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM).....	55
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT).....	63
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM und zVT)	65
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zbAM und zVT)	66
Tabelle 3-12: Kosten des zbAM und der zVT	67
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zbAM und zVT).....	68
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient).....	70
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient)....	71
Tabelle 3-17: Empfohlene Infusionsrate für rekonstituiertes und verdünntes RDV-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	77
Tabelle 3-18: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	82
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	82
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zbAM zu seiner Anwendung angeführt sind.....	84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: COVID-19-Stadien	27
Abbildung 2: Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle nach Woche des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach MW (Datenstand 5. Januar 2022, 00:00 Uhr).	38
Abbildung 3: Im DIVI-Intensivregister erfasste intensivmedizinisch behandelte COVID-19-Fälle (Erwachsene und Kinder) Stand: 10. Januar 2022, 12:15 Uhr)	38
Abbildung 4: Anzahl im Intensivregister gemeldeter intensivmedizinisch behandelter COVID-19-Fälle des jeweiligen Beobachtungstages (Stand 5. Januar 2022, 12:15 Uhr).	39
Abbildung 5: 20-Tages-Prognose der intensivmedizinischen Bettenbelegung mit COVID-19-Patienten mit bisheriger Belegungsentwicklung (rote Punkte) sowie Verlauf der verfügbaren freien ITS-Bettenkapazität für alle Patienten (COVID-19 und Non-COVID-19, schwarze Linie), sowie davon freie High-Care Betten (graue Linie) und freie COVID-19-spezifische ITS-Betten (orange).	40
Abbildung 6: An das RKI übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Sterbewoche; (KW 37/2020-KW 52/2021: 102.426 COVID-19-Todesfälle mit Angabe des Sterbedatums, 5. Januar 2022, 0:00 Uhr).	41
Abbildung 7: Darstellung der Anzahl der hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppen ab MW 31/2021 (Datenstand 5. Januar 2022, 00:00 Uhr).	46
Abbildung 8: Darstellung der 7-Tage-Inzidenz der COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppe und MW (n=5.557.393 Fälle mit entsprechenden Angaben in den MW 53/2020-52/2021; Datenstand 5. Januar 2022, 00:00 Uhr).	48

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
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARDS	Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
(H)CoV	(Humanes) 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
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)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMBI	Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
ITS	Intensivstation
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase

Abkürzung	Bedeutung
KW	Kalenderwoche
LDH	Lactatdehydrogenase
mAB	Monoklonaler Antikörper
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MW	Meldewoche
nsp	Nichtstrukturprotein
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)
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
sO ₂	Sauerstoffsättigung
SpO ₂	Periphere kapillare Sauerstoffsättigung
SPoCK	Steuerungs-Prognose von intensivmedizinischen COVID-19-Kapazitäten
STAKOB	Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (Standardized Reporting Of Secondary Data Analyses)
VOC	Besorgniserregende Variante (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 12 bis unter 18 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)
- Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

(siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation sind die Patienten während der Behandlung mit RDV zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) [1].

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von RDV auf Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Im Folgenden wird auf den Verweis zu dem weiteren zu beachtenden Abschnitt gemäß Fachinformation verzichtet.

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

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, hat nicht stattgefunden. Die Wahl der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für das vorliegende Anwendungsgebiet wird im folgenden Abschnitt begründet.

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.

Für das erste Nutzenbewertungsverfahren zu RDV wurde im Beratungsgespräch am 12. August 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-180) als zVT für Patienten mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ vom G-BA festgelegt¹. Als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von Patienten mit COVID-19 gewährleistet [3].

Gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung [4] ist für den Wirkstoff RDV auch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ heranzuziehen.

Diese Festlegung begründet sich auf den vom G-BA festgelegten Kriterien wie folgt:

Kriterium #1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, sind folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Regdanvimab (Regkirona®): Zur Behandlung von Erwachsenen mit bestätigter COVID-19, die keine Sauerstoffs substitution benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben [5]. Zugelassen am: 12. November 2021.
- Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®): Zur Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht [6]. Zugelassen am: 12. November 2021.
- Sotrovimab (Xevudy®): Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht mindestens 40 kg) mit einer COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben [7]. Zugelassen am 17. Dezember 2021.

¹ Die im Beratungsgespräch zum ersten Verfahren zu RDV vom G-BA festgelegte Formulierung lautete „Therapie nach Maßgabe des Arztes“. Da diese Formulierung im Verlauf des ersten Verfahrens sowie im Beschluss zu RDV vom 16. September 2021 durch die sinngleiche Formulierung „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ersetzt wurde, wird die schlussendlich im Beschluss gewählte Formulierung hier zugrunde gelegt [2].

Die Wirkstoffe Molnupiravir (Lagevrio®), Baricitinib (Olumiant®) und Nirmatrelvir (Paxlovid®)/Ritonavir befinden sich aktuell im Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (Stand: 10. Januar 2022). Molnupiravir und Nirmatrelvir/Ritonavir sind vorgesehen für die Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Ungeachtet der noch nicht vorliegenden Zulassung liegen für die Wirkstoffe Molnupiravir und Nirmatrelvir/Ritonavir für die Mitgliedsstaaten Empfehlungen der EMA zu ihrem Einsatz bei COVID-19 vor [8, 9].

Kriterium #2: Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

Nicht zutreffend.

Kriterium #3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegt bisher noch kein G-BA-Beschluss vor.

Kriterium #4: Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Zur Bestimmung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse der COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wurden die aktuellen Therapieempfehlungen nationaler Fachkreise herangezogen; diese werden in Tabelle 3-1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-1: Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen

Referenz	Zusammenfassung
Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 5. Oktober 2021 [10]	- In der Frühphase der COVID-19-Erkrankung, in der Patienten noch keine humorale Immunantwort entwickelt haben, können SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Für JAK-Inhibitoren wie Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib gibt es inzwischen ausreichend Evidenz für einen Überlebensvorteil, wenn diese bei hospitalisierten Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit maximal Low-Flow-Sauerstoff (WHO Skala 4-5) eingesetzt werden. - Antivirale Therapieansätze zielen auf die direkte oder indirekte Hemmung der Virusvermehrung durch Interaktion mit Schlüsselproteinen des viralen Replikationszyklus oder anderer für die Virusvermehrung notwendiger Strukturen ab. Virusneutralisierende monoklonale Antikörper besitzen die Fähigkeit durch Interaktion mit dem SARS-CoV-2 Spikeprotein den Viruseintritt in die Zelle zu verhindern. Aufgrund der pathophysiologischen Dynamik von akuten Atemwegsinfektionen, bei denen der Virusvermehrung

Referenz	Zusammenfassung
	die größte Bedeutung in den ersten Tagen nach der Infektion beigemessen wird, ist das therapeutische Zeitfenster für antivirale Ansätze im Vergleich zu immunmodulatorischen Therapien kurz und auf die Frühphase der Infektion, in der sich zumeist noch keine eigene Immunantwort etabliert hat, begrenzt. Die Entwicklung einer humoralen Immunantwort mit IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 kann diesbezüglich als Surrogat dienen (...). Die Bewertung der Evidenz für nachfolgende Therapien ist naturgemäß auf die in Studien untersuchten Erkrankungsphasen (überwiegend später als 7 Tage nach Symptombeginn) beschränkt, sodass derzeit keine sicheren Aussagen über einen möglichen Nutzen von antiviralen Substanzen in früheren Phasen gemacht werden können. • Monoklonale Antikörper: Bei hospitalisierten IgG-seronegativen Patienten mit COVID-19-Erkrankung und fehlendem Sauerstoffbedarf oder maximal Low-Flow-Sauerstoff sollte eine Therapie mit der Kombination aus den SARS-CoV-2 spezifischen monoklonalen Antikörpern Casirivimab und Imdevimab erfolgen. Bei unbekanntem IgG-Serostatus: Sofern keine tagesaktuelle Bestimmung des Serostatus möglich ist, kann bei hospitalisierten Patienten mit unvollständiger Immunisierung (keine oder unvollständige aktive Immunisierung mit einem zugelassenen SARS-CoV-2 Vakzin oder Vorliegen einer schweren Immunsuppression) und früher SARS-CoV-2 Infektion, innerhalb von 72 Stunden, maximal jedoch bis 7 Tage nach Symptombeginn, eine Therapie mit SARS-CoV-2 spezifischen monoklonalen Antikörpern erfolgen • JAK-Inhibitoren: JAK-Inhibitoren sollten bei Patienten mit COVID-19-Erkrankung ohne Sauerstoffbedarf oder mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf unter Beachtung der Kontraindikationen eingesetzt werden (schwache Empfehlung).
Feldt T, Guggemos W, Heim K, Klug B, Lehnert R, Lübbert C, 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: 8. Dezember 2021 [11]	Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, wobei supportiven Maßnahmen bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt. Bei Zunahme der Dyspnoe, vermehrter Hypoxämie und Persistenz von Fieber sollte die mögliche Entwicklung eines kritischen Verlaufs in Betracht gezogen und eine frühzeitige intensivmedizinische Überwachung und Versorgung initiiert werden. Vor allem Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sollten engmaschig kontrolliert und ggf. frühzeitig in eine stationäre Versorgung eingewiesen werden (...). Eine Evaluation dieser Patienten bzgl. der möglichen Anwendung monoklonaler Antikörper-Therapien ist empfohlen. • SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper: Sie sind antiviral wirksam und sollten mit dem Ziel einer „Virus-Neutralisierung“ frühzeitig nach Infektion angewendet werden. Aus Sicht der Autoren ist anhand der aktuellen Datenlage eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern für Patienten mit relevantem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (...) in der Frühphase der Infektion vor der Serokonversion (maximal in der Regel bis 7 Tage nach Symptombeginn) sinnvoll. Innerhalb dieses Zeitfensters ist bei ungeimpften bzw. unvollständig geimpften Patienten oder bei vollständig geimpften Patienten mit Risiko für unzureichendes Impfansprechen die Bestimmung von Antikörperstatus nicht zwingend erforderlich. Sollte sie durchgeführt werden, sollen die Ergebnisse nicht abgewartet werden, um den Therapiebeginn nicht zu verzögern. Außerhalb des Zeitfensters von 7 Tagen sollen monoklonale Antikörper grundsätzlich dann verabreicht werden, wenn die Patienten mit Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf seronegativ sind (empfohlener Parameter: Anti-Spike-Antikörper) und bei einer COVID-19-Pneumonie maximal eine Low-Flow-Sauerstoffsupplementation erhalten.

Referenz	Zusammenfassung
	Aufgrund der aktuellen epidemiologischen Situation in Deutschland mit Dominanz der Delta-Variante (B.1.617.2) empfehlen die Autoren bei geeignetem klinischem Setting (...) eine Kombinationstherapie mit Casirivimab und Imdevimab. Eine Monotherapie kann unabhängig von einer schlechteren Wirksamkeit möglicherweise zur ebenfalls schlechteren Viruselimination führen und könnte daher die Entstehung von sogenannten Immune-Escape-Mutationen stärker fördern. • JAK-Inhibitoren: Eine Zulassung zur Anwendung in Deutschland im Kontext SARS-CoV-2 besteht bisher für keinen der genannten JAK-Inhibitoren. Die robusteren Daten aus 3 randomisierten kontrollierten Studien liegen für Baricitinib vor, sodass diese Substanz bevorzugt eingesetzt werden sollte (...). Nach Meinung der Autoren ist eine Off-Label-Anwendung von JAK-Inhibitoren bei COVID-19-Pneumonie mit Low-Flow- bzw. High-Flow-O₂-Supplementation zusätzlich zu Dexamethason sinnvoll. Bei Patienten mit klinischer und radiologisch bestätigter Pneumonie, jedoch noch keinem Bedarf an einer zusätzlichen O₂-Supplementation, ist der Einsatz von JAK-Inhibitoren aus Sicht der Autoren ebenso gerechtfertigt.
CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, Ig=Immunglobulin, JAK=Januskinase, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, WHO=Weltgesundheitsorganisation	

Eine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegt seit kurzem für die monoklonalen Antikörper Regdanvimab, Casirivimab in Kombination mit Imdevimab und Sotrovimab vor [5-7, 11]. Die Zulassung der monoklonalen Antikörper für das vorliegende Anwendungsgebiet besteht erst seit dem 12. November, respektive 17. Dezember 2021, entsprechend liegt noch keine Nutzenbewertung durch den G-BA vor. Diese Therapien werden in der relevanten Patientenpopulation als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen; dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei neuen Produkten, deren patientenrelevanter Nutzen erst kürzlich oder noch nicht bewertet wurde [12]. Auch in den für den deutschen Versorgungskontext relevanten Leitlinien findet sich keine bevorzugte Empfehlung für den Einsatz monoklonaler Antikörper, die deren Festlegung als zVT rechtfertigen könnten – ganz im Gegenteil finden sich in den Leitlinien Empfehlungen für unterschiedliche Substanzklassen, respektive unterschiedliche Wirkansätze, so dass die Therapie patientenindividuell, also entsprechend der Maßgabe des Arztes durchgeführt werden sollte. Vor allem jedoch hinzu kommt der potentiell vollständige oder zumindest teilweise Verlust der Neutralisationskapazität der Antikörper bei der sich auch in Deutschland rasant ausbreitenden Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV)-2 B.1.1.529 Variante (Omikron), die eine teilweise substantielle Resistenz gegenüber den derzeit verfügbaren Antikörpern aufweist [13, 14], wodurch deren Einsatz bei mit Omikron-infizierten Patienten, deren Anteil derzeit rasant zunimmt, nicht als zweckmäßig anzusehen ist. Dieser aktuelle Umstand wurde auch bereits von der Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (RKI) bei der Bewertung der medikamentösen Therapien bei COVID-19 berücksichtigt (Stand: 7. Januar 2022). Es wird explizit darauf hingewiesen, dass bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie die aktuelle epidemiologische Situation und die Wirksamkeit gegen die einzelnen Virusvarianten, des Weiteren das individuelle Risiko für

Exposition auf Omikron- und/oder andere besorgniserregende Varianten (VOC) berücksichtigt werden soll. Die Durchführung einer Mutationsanalyse wird in Anbetracht des steigenden Anteiles der Omikron-Variante als sehr sinnvoll erachtet, soll jedoch die Therapie nicht verzögern. Die derzeit in Deutschland verfügbaren Antikörper, respektive Antikörper-Kombinationen Casirivimab/Imdevimab sowie Bamlanivimab/Etesevimab sind bei der Omikron-Variante beide nicht wirksam, ebenso ist der in Deutschland nicht verfügbare Antikörper Regdanvimab nicht gegen die Omikron-Variante wirksam. Eine Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante weist lediglich Sotrovimab auf, allerdings ist auch Sotrovimab in Deutschland noch nicht verfügbar [15, 16].

Die Wirkstoffe Molnupiravir und Nirmatrelvir/Ritonavir befinden sich aktuell im Zulassungsverfahren bei der EMA, sind aber für das vorliegende Anwendungsgebiet noch nicht zugelassen (Stand: 10. Januar 2022); Molnupiravir wurde in der gerade aktualisierten Empfehlung von der Fachgruppe COVRIIN am RKI als „Therapiealternative, falls neutralisierende mAB keine Option darstellen (z. B. wenn neutralisierende mAB für aktuell epidemische SARS-COV2-Variante nicht verfügbar sind)“ benannt [15]. Auch der Januskinase (JAK)-Inhibitor Baricitinib, der bereits in den Leitlinien aufgeführt und für bestimmte Patienten empfohlen wird, befindet sich zwar aktuell im Zulassungsverfahren, besitzt aber ebenfalls keine Zulassung für das relevante Anwendungsgebiet. Selbst bei einer in Kürze erfolgenden Zulassung gilt in Analogie zu den monoklonalen Antikörpern auch für diese Wirkstoffe, dass sie in der relevanten Patientenpopulation als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen werden.

Im Hinblick auf die Substanzen, die sich aktuell in verschiedenen Stadien der Forschung oder im Rolling Review der EMA befinden, lautet die Empfehlung, COVID-19-Patienten weiterhin vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien zu behandeln. Weitere Therapien, die primär zum Einsatz kommen, sind supportive Maßnahmen (z. B. Flüssigkeitstherapie, Thromboseprophylaxe oder auch eine therapeutische Antikoagulation unter Berücksichtigung des möglichen Blutungsrisikos, Berücksichtigung von Komorbiditäten) [11].

Zusammenfassend ist daher entsprechend der aktuellen Situation für RDV als zVT für die Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe heranzuziehen.

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 Fachinformation zu RDV und weiteren Fachinformationen, der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs zu RDV für Patienten mit COVID-19 mit

Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, sowie Leitlinien- und Expertenempfehlungen entnommen.

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. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2021.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr). 16. September 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] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 4. November 2021. Stand der Information: 9. Dezember 2021.
- [5] Celltrion Healthcare Hungary Kft. Produktinformation Regkirona® (Regdanvimab). Stand der Information: November 2021.
- [6] Roche Registration GmbH. Produktinformation Ronapreve® (Casirivimab/Imdevimab). Stand der Information: November 2021.
- [7] GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Produktinformation Xevudy® (Sotrovimab). Stand der Information: Dezember 2021.
- [8] European Medicines Agency. Annex I: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states. For unauthorised product: Lagevrio (molnupiravir). Available for use. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions>. 19. November 2021.
- [9] European Medicines Agency. Annex I: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states. For unauthorised product: Paxlovid (Pf-07321332 150 mg and Ritonavir 100 mg). Available for use. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions>. 22. Dezember 2021.
- [10] Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 5. Oktober 2021.
- [11] 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: 8. Dezember 2021.

- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-110. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren. 27. Juli 2021.
- [13] Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. medRxiv. 2021:2021.12.07.21267432.
- [14] Sheward DJ, Kim C, Ehling RA, Pankow A, Dopico XC, Martin D, et al. Variable loss of antibody potency against SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron). bioRxiv. 2021:2021.12.19.473354.
- [15] Robert Koch-Institut. Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Intensivmedizin Infektiologie Notfallmedizin). Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut. Stand: 7. Januar 2022.
- [16] Robert Koch-Institut. Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Intensivmedizin Infektiologie Notfallmedizin). Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante. Stand: 6. Januar 2022.

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.

CoV können sowohl Menschen als auch verschiedene Tiere infizieren, darunter Vögel und Säugetiere. Aufgrund ihrer Fähigkeit zur homologen Rekombination können CoV relativ leicht ihr Wirtsspektrum erweitern und Artengrenzen überspringen. Beim Menschen lösen CoV verschiedene Krankheiten aus, von gewöhnlichen Erkältungen bis hin zu gefährlichen oder sogar potenziell tödlich verlaufenden Krankheiten wie dem SARS oder dem Middle East Respiratory Syndrome (MERS) [1, 2]. CoV sind membranumhüllte Ribonukleinsäure (RNA)-Viren und bilden Virionen, die große Oberflächenproteine (Spikes) besitzen (siehe Modul 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 [2]. Neben der Lunge sind jedoch häufig auch andere Organsysteme betroffen, was sich in einem breiten Spektrum von zum Teil schwerwiegenden extrapulmonalen Manifestationen äußert [2].

Durch das hohe Ansteckungspotenzial und die leichte 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].

Die Gefährdung der Gesundheit durch COVID-19 wird vom RKI für die nicht geimpfte Bevölkerung in Deutschland insgesamt als sehr hoch eingeschätzt, für die Gruppen der Genesenen und Geimpften (Grundimmunisierung) als hoch und für die Gruppe der Geimpften mit Auffrischungsimpfung als moderat. Diese Einschätzung kann sich kurzfristig durch neue Erkenntnisse ändern. Die 7-Tage-Inzidenzen sind derzeit in allen Altersgruppen immer noch sehr hoch. Im Vergleich zum gleichen Zeitraum des Vorjahres sind die Fallzahlen deutlich höher. Bedingt werden die hohen Fallzahlen insbesondere durch mehr Kontakte in Innenräumen, besonders auch bei Großveranstaltungen [6]. Die Zahl der schweren COVID-19-Fälle, die im Krankenhaus und gegebenenfalls auch intensivmedizinisch behandelt werden müssen, ist immer noch auf einem hohen Niveau und die Zahl der Todesfälle ist weiterhin sehr hoch. Die aktuelle Entwicklung wird als sehr besorgniserregend angesehen und es wird befürchtet, dass es bei weiterer Verbreitung der hochinfektösen Omikron-Variante in

Deutschland wieder zu steigenden Infektionszahlen und damit auch einem erneuten Anstieg schwerer Erkrankungen und von Todesfällen kommen wird (schon aufgrund des erwarteten massiven Anstiegs der Fallzahlen) und die deutschlandweit verfügbaren intensivmedizinischen Behandlungskapazitäten überschritten werden. Dies zeigt, dass grundsätzlich nach wie vor alle nicht notwendigen Kontakte reduziert und die AHA+L-Regeln (Abstand halten, Hygiene beachten, Alltagsmaske tragen und Lüften) beachtet werden sollten. Des Weiteren zeigt es die zentrale Bedeutung der Impfung und Auffrischungsimpfung, die einen guten Schutz vor Infektion und insbesondere gegen schwere Erkrankung und Hospitalisierung durch COVID-19 bietet. Nur durch einen sehr hohen Anteils an vollständig Geimpften in der Bevölkerung und einer möglichst kleinen Zahl an Neuinfizierten können sowohl Übertragungen als auch schwere Erkrankungen, Krankenhausaufnahmen und Todesfälle wirksam reduziert werden [6].

Alle vier Impfstoffe, die bereits länger in Deutschland zur Verfügung stehen [7-10], schützen nach derzeitigen Erkenntnissen bei vollständiger Impfung sehr gut vor einer schweren Erkrankung. Die Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante ist noch nicht abschließend geklärt, erste Hinweise deuten aber auf eine zwar reduzierte, aber dennoch weiterhin gute Effektivität und Dauer des Impfschutzes gegen die Omikron-Variante hin [6, 11]. Die mRNA-Impfstoffe sind für Personen ab 12 Jahren zugelassen und empfohlen, der Impfstoff von Pfizer/BioNTech auch für Kinder ab 5 Jahren [8, 10]. Da Analysen für ein Nachlassen der Schutzwirkung über die Zeit sprechen [12], wurde die Auffrischung der Impfung (Booster) sechs Monate nach der Grundimmunisierung empfohlen und in Deutschland durchgeführt, seit dem 21. Dezember 2021 wird sie bereits drei Monate nach der Grundimmunisierung empfohlen [13]. Bedingt neu zugelassen für Erwachsene ab 18 Jahren wurde am 20. Dezember 2021 der rekombinante, Protein-basierte Tot-Impfstoff Nuvaxovid (NVX-CoV2373) [14]. Ob und inwieweit Nuvaxovid gegen die Omikron-Variante schützt, ist unklar, allerdings vermuten Experten, dass die Schutzwirkung gegen die Omikron-Variante im Vergleich zu mRNA- und Vektor-Impfstoffen reduzierter sein könnte.

Ziel der Impfung ist die Vermeidung von Infektionen – dies zum einen, um schwere Erkrankungen und Todesfälle so weit wie möglich zu minimieren und damit auch das Gesundheitswesen zu entlasten. Aufgrund des guten Schutzes der Impfstoffe vor einer COVID-19-Erkrankung (insbesondere vor schweren Erkrankungen), ist grundsätzlich davon auszugehen, dass eine hohe Impfquote nicht nur eine hohe Schutzwirkung vor schweren Verläufen und Tod mit sich bringt, sondern auch zu einer Entlastung des Gesundheitssystems beiträgt. Die gegenwärtig erreichten Impfquoten sind hierfür noch nicht ausreichend und so kommt es bei gleichzeitig steigender Inzidenz der Neuinfektionen noch immer zu einer sehr hohen Zahl an schweren Erkrankungen und somit zu entsprechend hoher Belastung des Gesundheitssystems. Dies führt zu einer deutlichen Einschränkung der Kapazitäten für die adäquate medizinische bzw. intensivmedizinische Versorgung von Patienten mit anderen schweren Erkrankungen [6]. Zum anderen sollen Langzeitfolgen der Infektion vermieden werden, die auch nach milden Krankheitsverläufen auftreten können und deren Auswirkungen noch nicht absehbar sind. Nur bei einer möglichst niedrigen Zahl von Neuinfizierten und einem sehr hohen Anteil von vollständig Geimpften in der Bevölkerung können sowohl Übertragungen als auch schwere Krankheitsverläufe, Hospitalisierungen mit eventueller

intensivmedizinischer Behandlungsnotwendigkeit und Todesfälle wirksam reduziert werden [6].

Laut dem Lagebericht des RKI zu COVID-19 wurden bis dato in Deutschland insgesamt 7.581.381 laborbestätigte COVID-19-Fälle gemeldet, darunter 114.351 Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19 (Stand: 11. Januar 2022). Davon sind mittlerweile etwa 6.792.300 COVID-19-Erkrankte genesen, sodass aktuell von etwa 674.700 infizierten Personen auszugehen ist [15]. Gleichzeitig sind 59.883.814 Personen in Deutschland vollständig geimpft (72,0% der Bevölkerung), weitere 2.215.733 haben mindestens eine Impfung erhalten und 36.150.043 der vollständig Geimpften bereits eine Auffrischungsimpfung (43,5%) [15].

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 [16] – 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 RNA-abhängige RNA-Polymerase [RdRp]), anhand derer die Viren in Linien unterteilt werden können. 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 [16]. Mittlerweile gibt es eine Reihe von Varianten und es wird derzeit intensiv untersucht, ob, respektive in welcher Form sich bestimmte Mutationen auf die Eigenschaften des Virus hinsichtlich Übertragbarkeit, Virulenz oder Immunogenität auswirken [2]. Von besonderer klinischer Relevanz sind dabei die Mutationen, die einerseits die Virulenz und andererseits die Wirksamkeit von Schutzmaßnahmen oder Therapien beeinflussen. Entsprechende Virusvarianten, die beispielsweise eine höhere Übertragbarkeit oder eine erhöhte Virulenz aufweisen oder die Wirksamkeit von Impfstoffen oder die Effektivität von Gegenmaßnahmen, diagnostischen Nachweismethoden oder Therapeutika negativ beeinflussen können, werden als VOC bezeichnet. Aktuell werden fünf SARS-CoV-2-Varianten von der WHO als VOC kategorisiert: B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) und B.1.617.2 (Delta) und B.1.1.529 (Omikron) [2].

Mitte Dezember 2020 wurde über die zunehmende Verbreitung 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 und haben sich mittlerweile nicht nur in Großbritannien, sondern auch in vielen anderen Ländern einschließlich Deutschland zur vorherrschenden Variante entwickelt. 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 Angiotensin-

konvertierende Enzym 2 (ACE2)-Rezeptorprotein (N501Y), beeinflusst werden könnten. Epidemiologische und phylodynamische Daten/Modellierungen deuten auf eine höhere Reproduktionszahl hin, sodass inzwischen davon ausgegangen wird, dass diese Virusvariante eine leichtere Übertragbarkeit aufweist und somit ihre Ausbreitung schwerer einzudämmen ist. Des Weiteren deutet die Datenlage darauf hin, dass diese Variante mit einer erhöhten Fallsterblichkeit einhergeht [2, 17]. Polymorphismen im Spike-Protein, das nach derzeitigem Kenntnisstand die wichtigste Zielstruktur für die Wirkung neutralisierender Antikörper ist, könnten sich auf die Effektivität der Impfantwort auswirken. Sowohl in vitro Untersuchungen als auch die Daten einer Beobachtungsstudie aus Israel, wo B.1.1.7 die vorherrschende SARS-CoV-2 Variante ist, deuten darauf hin, dass die zugelassenen mRNA-Impfstoffe gegen Viren der Linie B.1.1.7 effektiv wirken [2]. Eine zurzeit noch seltene Sonderform der VOC B.1.1.7 weist eine zusätzliche Mutation (E484K) im Spike-Protein auf, die das Virus unempfindlicher gegen bereits gebildete neutralisierende Antikörper macht. Es wird vermutet, dass die derzeit erhältlichen Impfstoffe gegen diese Variante eine geringere Wirksamkeit aufweisen könnten [2]. Die Alpha-Variante entwickelte sich in der ersten Jahreshälfte 2021 nicht nur in Großbritannien, sondern auch in vielen anderen Ländern einschließlich Deutschland zur vorherrschenden Variante. Mittlerweile herrscht jedoch sowohl in Deutschland als auch weltweit die Delta-Variante vor [2].

Ebenfalls im Dezember 2020 wurde 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, darunter drei Aminosäureaustausche in der S1-Untereinheit des Virus, die an der Bindung an die Wirtszelle beteiligt ist (K417N, E484K und N501Y). Die Polymorphismen K417N und E484K mindern die Sensitivität gegen neutralisierende Antikörper – dies deutet auf eine reduzierte Wirksamkeit der Immunantwort nach Infektion, respektive Impfung auf Basis der Ursprungsvariante hin und es gibt Hinweise auf Reinfektionen mit B.1.351 nach einer zuvor durchgemachten Infektion. Obwohl die Minderung der Effektivität für einige Impfstoffgruppen wenig ausgeprägt ist, sind bereits Impfstoffanpassungen durch die Entwickler erfolgt [2].

Eine weitere identifizierte SARS-CoV-2-VOC aus dem brasilianischen Staat Amazonas, die von der Linie B.1.1.28 abstammt, P.1 (501Y.V.3), hat sich mittlerweile in ganz Brasilien verbreitet. Aufgrund der Ähnlichkeit zu der aus Südafrika beschriebenen Variante werden auch für diese Variante eine erhöhte Übertragbarkeit, verringerte Effektivität neutralisierender Antikörper und erhöhte Virulenz diskutiert [2].

Im Mai 2021 erklärte die WHO die in Indien entdeckte SARS-CoV-2 Linie B.1.617.2 zur VOC. Für die Delta-Variante bestehen deutliche Hinweise auf eine erhöhte Übertragbarkeit mit einer höheren Fallanstiegsrate und einem höheren Anteil infizierter Kontaktpersonen als für die Alpha-Variante [2]. Internationale Studien weisen darauf hin, dass die derzeit in Deutschland dominierende Delta-Variante von SARS-CoV-2 im Vergleich mit früher vorherrschenden Virusvarianten zu schwereren Krankheitsverläufen mit mehr Hospitalisierungen und häufigerer Todesfolge führt [6]. Im Spike-Protein zeigt die Delta-Variante mehrere Polymorphismen. Für den isolierten L452R-Aminosäureaustausch wurde in vitro eine höhere ACE2-Rezeptor-

Affinität und verstärkte Infektiosität gezeigt. Laborexperimentelle Daten deuten außerdem darauf hin, dass diese Mutation eine Veränderung der antigenen Eigenschaften mit sich bringt. Beobachtungsstudien zur klinischen Impfstoffwirksamkeit zeigten, dass die klinische Schutzwirkung von Impfungen (mRNA- oder Vektor-Impfstoff) nach Verabreichung von nur einer Impfdosis gegenüber der Delta-Variante deutlich reduziert ist; nach vollständiger Impfung war die Schutzwirkung nur etwas unterhalb der erwarteten. Nach Verabreichung von zwei Impfdosen besteht für die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe eine sehr gute Schutzwirkung gegen symptomatische Infektionen, insbesondere gegen schwere Verläufe. Die Delta-Variante wird seit März 2021 in Deutschland nachgewiesen und ist seit Ende Juni 2021 die vorherrschende Variante in Deutschland [2, 17].

Am 26. November 2021 wurde die neuartige SARS-CoV-2 Variante B.1.1.529, die erstmals in Südafrika nachgewiesen wurde und dort mittlerweile die vorherrschende Variante darstellt, in die Liste der VOC mit der Bezeichnung Omikron aufgenommen. Inzwischen gibt es in zahlreichen Ländern Hinweise auf lokale Übertragung, so auch in Deutschland. Phylogenetischen Untersuchungen zufolge unterscheidet sich die Omikron-Variante sehr stark anderen SARS-CoV-2-Varianten und ist unabhängig von der Delta-Variante entstanden [2, 17]. Im Vergleich zum ursprünglichen SARS-CoV-2 zeigt sie eine hohe Zahl von rund 50 Aminosäureänderungen, insbesondere im Spike-Protein (ca. 30 Aminosäureänderungen). Für mehrere dieser Aminosäureänderungen ist eine phänotypische Auswirkung beschrieben (beispielsweise Immunevasion), für andere ist die Bedeutung noch unklar. Im Hinblick auf die Immunevasion weisen erste epidemiologische Studien auf eine häufige Assoziation der Omikron-Variante mit Reinfektionen und Infektionen trotz Impfung hin. So ist im Vergleich zu anderen Varianten der Impfschutz gegenüber symptomatischer Infektion nach einer zweifachen Impfung deutlich, aber auch nach einer dreifachen Impfung reduziert, allerdings scheint der Schutz gegen schwere Verläufe weiterhin gegeben. Passend dazu zeigt sich in vitro, dass die Omikron-Variante nur eingeschränkt, respektive gar nicht durch die Seren von zweifach Geimpften und Genesenen neutralisierbar war, mit Seren von dreifach Geimpften sowie von geimpften Genesenen hingegen konnte sie in vielen Fällen neutralisiert werden. Aktuell ist jedoch nicht klar, wie lange die Neutralisierungsaktivität nach einer dritten Impfung anhält. Eine Resistenz besteht auch gegen mehrere der zugelassenen, therapeutisch eingesetzten monoklonalen Antikörper [2, 18, 19]. Ungeachtet der Hinweise auf eine erheblich reduzierte Schutzwirkung der Impfung gegen Infektion, respektive Transmission, kann auf Basis der derzeitigen Daten nicht sicher bewertet werden, ob auch die Schutzwirkung der Impfung gegen eine schwere Erkrankung beeinträchtigt wird. Epidemiologischen Studien zufolge scheint für Geimpfte bei einer Infektion mit der Omikron-Variante ein geringeres Hospitalisierungsrisiko bestehen als bei einer Infektion mit der Delta-Variante. Die schnelle Verbreitung der Omikron-Variante deutet auf einen Übertragungsvorteil gegenüber der Delta-Variante hin. Dies könnte allein auf den immunevasiven Eigenschaften der Omikron-Variante beruhen oder auch auf einer intrinsischen Steigerung der Transmissibilität [2].

Die Ausbreitung der Omikron-Variante wird als sehr besorgniserregend angesehen. Die Schwere der durch die Omikron-Variante verursachten Erkrankung oder die Wirksamkeit der Impfstoffe gegen diese Variante, lässt sich derzeit noch nicht abschließend abschätzen. Erste

Studien zeigen im Vergleich mit Infektionen durch die Delta-Variante ein geringeres Hospitalisierungsrisiko, aber es gibt auch erste Hinweise auf eine reduzierte Effektivität und Dauer des Impfschutzes gegen die Omikron-Variante, wobei der Schutz gegen schwere Verläufe nach derzeitigem Kenntnisstand wohl erhalten bleibt [6, 11].

Da die komplexe Immunantwort gegen SARS-CoV-2 jedoch aus einer humoralen und einer zellulären, vor allem T-Zellvermittelten Immunreaktion besteht, bedeutet eine potenziell geringere Effektivität neutralisierender Antikörper nicht, dass derartige Viren impfesistent sind. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Zielsetzung der Impfung nicht allein die Verhinderung einer Infektion ist, sondern vor allem auch und die Verhinderung der Progression in einen schweren Verlauf. Auch mit der SARS-CoV-2 Impfung keine sterile Immunität gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2 erreicht wird, legt der Nachweis potenter neutralisierender Antikörper einen Schutz vor schweren Krankheitsverläufen mit erhöhter Überlebenswahrscheinlichkeit nahe. Diese Antikörper schützen zumindest partiell vor Reinfektionen mit aktuell zirkulierenden SARS-CoV-2-Stämmen [1]. Bezüglich einer möglichen Kreuzresistenz nach einer vorangegangenen Infektion mit endemisch zirkulierenden humanen CoV (HCoV, sogenannte Erkältungsviren) ist die Datenlage widersprüchlich. Ob und inwiefern HCoV-Antikörper, respektive kreuzreaktive neutralisierende Antikörper sowie eine kreuzreaktive T-Zellreaktivität möglicherweise einen Schutz vor einer schweren COVID-19-Erkrankung bieten, ist noch unklar [1].

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 Zeitverlauf 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 [1].

Im Rahmen der komplexen Immunantwort gegen SARS-CoV-2 spielt auch die zellvermittelte Immunreaktion eine erhebliche Rolle. Bei Erkrankten wurde eine zum Nachweis der Antikörper korrelierende T-Zell-Reaktivität gegen das Spike-Protein sowie gegen weitere SARS-CoV-2-Proteine festgestellt. Epidemiologische Daten, die sich nur auf den Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörper stützen, können zu einer erheblichen Unterschätzung der Immunitätslage in der Bevölkerung führen, da die Exposition gegenüber SARS-CoV-2 auch virusspezifische T-Zell-Reaktionen ohne Serokonversion induzieren kann [20]. Antikörper gegen das Spike-Protein und auch mehrheitlich Spike-Protein-spezifische B-Zellen sowie T-Zell-Reaktivität konnten bei SARS-CoV-2-Infizierten für mindestens sechs bis acht Monate nach Symptombeginn nachgewiesen werden. Bisherige Studienergebnisse beweisen zwar keine protektive Immunität, aber der Nachweis potenter neutralisierender Antikörper legt einen Schutz vor schweren Krankheitsverläufen mit erhöhter Überlebenswahrscheinlichkeit nahe.

Diese Antikörper schützen zumindest partiell vor Reinfektionen mit aktuell zirkulierenden SARS-CoV-2-Stämmen. Ob und inwiefern eine kreuzreaktive Immunantwort nach einer vorangegangenen HCoV-Infektion durch HCoV-Antikörper, respektive kreuzreaktive neutralisierende Antikörper sowie eine kreuzreaktive T-Zellreaktivität möglicherweise einen Schutz vor einer schweren COVID-19 bietet, ist noch unklar [1].

Reinfektion (erneute Infektionen, bei denen in Abgrenzung zu einer länger anhaltenden Polymerase-Kettenreaktion [PCR]-Positivität nach Infektion unterschiedliche Virusvarianten nachweisbar waren) werden selten berichtet. Da Reinfektionen bei HCoV vorkommen und die HCoV-Immunität mit der Zeit abnimmt, ist denkbar, dass – möglicherweise unbemerkt – auch 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, sodass Reinfizierte das Virus somit potenziell übertragen können, was die Bedeutung der Einhaltung der Schutzmaßnahmen verdeutlicht [1].

Übertragungswege und Diagnostik

SARS-CoV-2 ist grundsätzlich sehr leicht von Mensch zu Mensch übertragbar, dies gilt insbesondere für die derzeit zirkulierende Delta-Variante und noch mehr für die sich derzeit rasant ausbreitende Omikron-Variante. Dabei kann das Infektionsrisiko durch individuelles Verhalten selbstwirksam reduziert werden (AHA+L-Regel), bevölkerungsbezogene kontaktreduzierende Infektionsschutzmaßnahmen können es zusätzlich mindern. Untersuchungen zufolge reduziert die Impfung auch das Risiko einer Übertragung, verhindert diese aber nicht vollständig. Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Übertragung haben zusätzlich auch die regionale Verbreitung und die Lebensbedingungen [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. Wenn sich infektiösen Aerosole in einem Raum anreichern und verteilen, kann es sein, dass das Einhalten des Mindestabstandes zur Infektionsprävention nicht mehr ausreicht. Obgleich das Tragen von Masken und Frischluftzufuhr das Risiko senken können, kann es beispielsweise bei (stunden-)langen Aufenthalten in einem Büroraum dennoch zu Ansteckungen kommen. Extreme Beispiele für hohe Infektionsraten sind das gemeinsame Singen in geschlossenen Räumen über einen längeren Zeitraum oder auch schwere körperliche Arbeit bei mangelnder Lüftung, wie es sich in fleischverarbeitenden Betrieben gezeigt hat. Im Außenbereich ist die Übertragungswahrscheinlichkeit bei Wahrung des Mindestabstandes aufgrund der Luftbewegung sehr gering [1]. Die auf Basis von Untersuchungen angenommene erhöhte Übertragbarkeit der fünf beschriebenen VOC von Mensch zu Mensch und die sehr besorgniserregende Ausbreitung der Omikron-Variante verdeutlichen die Notwendigkeit

verstärkter kontaktreduzierender Maßnahmen und von Boosterimpfungen [2, 6]. Eine Übertragung des Virus über kontaminierte Oberflächen kann nicht ausgeschlossen werden. Eine vertikale Übertragung der (erkrankten) Mutter auf ihr Kind (prä- oder peripartal) ist in wenigen Fällen bestätigt; meist weisen die Kinder von SARS-CoV-2-positiven Müttern nach der Geburt keine Anzeichen einer Erkrankung auf. Die Möglichkeit einer Übertragung über die Muttermilch ist im Moment noch nicht abschließend geklärt und das Stillen soll unter Einhaltung adäquater Hygienemaßnahmen stattfinden [1].

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 [21]. Möglicherweise haben die Alpha- und Delta-Virusvariante eine um etwa eineinhalb bis zwei Tage kürzere Inkubationszeit im Vergleich zum sogenannten Wildtyp, also den Viren, die im Jahr 2020 zirkulierten [1].

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, womöglich 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 [1].

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 [1]. 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 [22]. Sowohl die asymptomatische als auch die präsymptomatische Virusfreisetzung stellen ein Problem im Hinblick auf die Übertragung von SARS-CoV-2 dar [23]. 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 blieb. 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 [1].

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 [24]:

- Schwerer COVID-19-Verlauf (mit Sauerstoffbedürftigkeit): Mindestens 48 Stunden Symptombfreiheit bzw. nachhaltige Besserung der akuten COVID-19-Symptomatik gemäß ärztlicher Beurteilung + frühestens 14 Tage nach Symptombeginn + PCR-Untersuchung

- Leichter COVID-19-Verlauf (ohne Sauerstoffbedürftigkeit): Mindestens 48 Stunden Symptombefreiheit bzw. nachhaltige Besserung der akuten COVID-19-Symptomatik gemäß ärztlicher Beurteilung + frühestens 14 Tage nach Symptombeginn + Antigentest
- Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion: Frühestens 14 Tage nach Erstdiagnose des Erregers + Antigentest

Der direkte Erregernachweis (RNA) 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. Folglich kann die Gewinnung von Tracheobronchialsekret oder eine bronchoalveoläre Lavage indiziert sein. 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 [25].

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 [1]. Aktuell sind etwa 1,5% aller Personen, für die eine bestätigte Diagnose von COVID-19 in Deutschland übermittelt wurde, in Zusammenhang mit COVID-19 verstorben (Verstorbene: 114.351, bestätigte Fälle gesamt: 7.581.381, Stand: 11. Januar 2022) [15].

Meist manifestiert sich die Erkrankung als Infektion der Atemwege mit den Leitsymptomen Husten, Fieber und Schnupfen. Einzig der Geruchs- und Geschmacksverlust, der bei etwa 19% der Patienten auftritt, kann annähernd als pathognomonisches Symptom für COVID-19 genannt werden [25]. Weitere häufige Symptome werden in Tabelle 3-2 dargestellt [1].

Tabelle 3-2: Erfasste Symptome für COVID-19-Fälle in Deutschland (Meldedaten)

Symptome/Manifestationen	%
Husten	42
Fieber	26
Schnupfen	31
Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns ^a	19
Weitere Symptome: Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz	
Quelle: Modifiziert nach [1]. 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 beschrieben [26-28]. 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 [29]. Auch Leberfunktionsstörungen können mit einer COVID-19 einhergehen. Dermatologische Manifestationen (Ausschläge, Papeln, Rötungen, etc.) werden ebenfalls beschrieben, sind allerdings insgesamt selten [1]. Als neurologische Symptome werden Kopfschmerzen, Riech- und Geschmacksstörungen, Schwindel, Verwirrtheit und andere Beeinträchtigungen genannt. Fieber, Schnupfen und Husten zählen bei Kindern ebenfalls zu den häufigsten Symptomen, sodass ihre Symptomatik der bei Erwachsenen ähnelt. Meist zeigt sich bei Kindern ein asymptomatischer oder milder Krankheitsverlauf, gastrointestinale Beschwerden kommen hingegen häufiger vor als bei Erwachsenen [1].

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

Klassifikation	Definition	Symptome
Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion	Positiver SARS-CoV-2 PCR-Test oder positiver Antigen-Schnelltest im passenden klinischen und epidemiologischen Kontext	-
Leichte/Moderate Erkrankung	Keine Kriterien einer schweren oder kritischen COVID-19	Vielfältige Symptome möglich, z. B. respiratorische Symptome, die keine Kriterien einer schweren oder kritischen COVID-19 erfüllen, Erkältungssymptome, Geschmack- und/oder Geruchsänderung, Diarrhoe etc.
Schwere Erkrankung	Schwere Pneumonie	Definiert als: $sO_2 < 90-94\%$ unter Raumluft, Atemfrequenz $> 30/\text{min}$, radiologische Zeichen einer Pneumonie
Kritische Erkrankung	ARDS, Sepsis, septischer Schock +/- Multiorganversagen	Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder anderer Art von Organunterstützung oder Vasopressoren-Gabe
Quelle: Modifiziert nach [21]. ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, PCR=Polymerase-Kettenreaktion, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, sO_2 =Sauerstoffsättigung		

Des Weiteren gibt es Hinweise auf geschlechts- und altersspezifische Unterschiede: Frauen und Männer sind zwar etwa gleich häufig von COVID-19 betroffen, aber bei Männern scheint ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe sowie ein höheres Mortalitätsrisiko vorzuliegen [1]. Zudem steigt das Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf mit steigendem Alter aufgrund des weniger reagiblen Immunsystems (Immunseneszenz) stetig ab einem Alter von 50 bis 60 Jahren [1, 21, 30].

Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs sind neben Alter und männlichem Geschlecht auch vorbestehende Komorbiditäten sowie Adipositas, Schwangerschaft und eventuell auch Rauchen [1, 13] – diese erhöhen das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf unabhängig vom Alter [21]. Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren steigt das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf entsprechend. Aktuell werden bei Erwachsenen folgende Faktoren als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf betrachtet [1]:

- Alter (mit stetig steigendem Risiko für einen schweren Verlauf ab etwa 50–60 Jahren)
- Männliches Geschlecht
- Adipositas (Body Mass Index $> 30 \text{ kg/m}^2$)
- Schwangerschaft
- Down-Syndrom (Trisomie 21)
- Komorbiditäten:
 - Herz-Kreislauf-Erkrankungen (koronare Herzerkrankung und Bluthochdruck)

- Chronische Lungenerkrankungen (beispielsweise chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
- Chronische Lebererkrankungen und Nierenerkrankungen (insbesondere bei Dialysepflichtigkeit)
- Neurologische und psychiatrische Erkrankungen (beispielsweise Demenz)
- Diabetes mellitus
- Krebserkrankungen
- Angeborene oder erworbene Immundefizienz, respektive Immunsuppression (beispielsweise Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus, Zustand nach Organtransplantation mit immunsuppressiver Therapie)

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 (LDH) und Troponin gesehen [21]. 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 [31, 32].

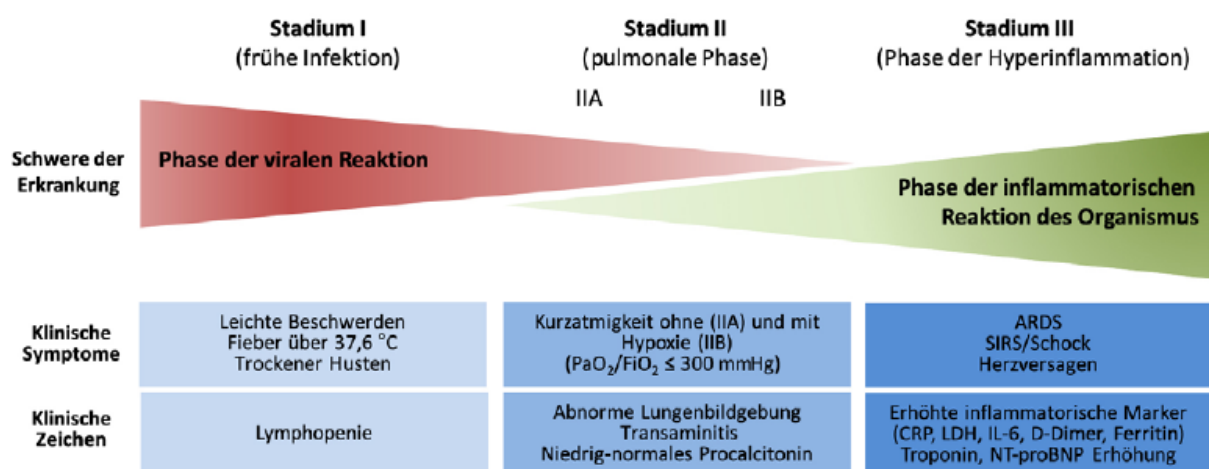


Abbildung 1: COVID-19-Stadien

Quelle: Modifiziert nach [33]

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 [33]: 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 [21]. Bei bis zu 80% der Patienten

klingen die milden bis moderaten Symptome in der Regel innerhalb weniger Tage spontan bis zur vollständigen Genesung wieder ab [21, 34]. 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 [33].

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 SARS-CoV-2-Pneumonie [31, 33]. 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 [35, 36].

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 [25]. Eine Sauerstoffsättigung (sO_2) $<94\%$ äußert sich in vielfältigen, teils diffusen Symptomen, die mit weiter abnehmender sO_2 , respektive anhaltendem Sauerstoffmangel, zunehmend belastend für den Patienten werden. So zeigen sich zunächst Schwindel, Schwäche und allgemeines Unwohlsein. Im weiteren Verlauf kann es zu Schmerzen in der Brust, Zittern, Schweißausbrüchen, abwechselndem Hitze- und Kältegefühl sowie veränderter Wahrnehmung bis hin zu Bewusstlosigkeit kommen [37]. 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 [34]. Die Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation ist im Regelfall eine Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz (>25 - 30 Atemzüge/min), wobei ein Abfall der sO_2 mit Hypoxämie (periphere kapillare Sauerstoffsättigung [SpO_2] $<90\%$) im Vordergrund steht. Oft finden sich bereits bilaterale pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen oder auch Lungenembolien in der Bildgebung [25]. Bei etwa 15% der hospitalisierten Patienten besteht die Indikation zur intensivmedizinischen Therapie und etwa 56% der Intensivpatienten benötigten eine invasive Beatmung [21]. Die Notwendigkeit hierzu besteht bei einem hypoxämischen respiratorischen Versagen. Die Zeitdauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt ca. sechs Tage, die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung 18 Tage [25].

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 [38]. 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 [31, 34]. Scheinbar löst die verzögerte, aber exzessive Produktion dieser Zytokine und Chemokine eine dysregulierte

Immunantwort auf eine COVID-19 aus [31]. Durch die Hyperinflammation kommt es bei kritisch erkrankten COVID-19-Patienten beispielsweise zu einem Alveolarschaden mit klinischer Manifestation in Form eines ARDS und/oder zum klinischen Bild einer Sepsis, respektive eines septischen Schocks mit Multiorganversagen, das mit einer hohen Mortalität assoziiert ist [1, 31, 33, 34].

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 [1].

Insbesondere bei schweren und kritischen Verläufen von COVID-19 kommt es bei Patienten zu einer hoch variablen klinischen Symptomatik. 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 [1, 25]. Bei schweren Infektionen der Atemwege kann es zu kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Myokardschädigungen, Myokarditis, akutem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und venösen thromboembolischen Ereignissen kommen [1]. 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 [1, 21]. 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 [1]. 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 [1, 21]. Darüber hinaus steht COVID-19 möglicherweise auch in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Symptomen, respektive Krankheitsbildern, sowie mit SARS-CoV-2-assoziierten (Meningo-) Enzephalopathien und Schlaganfällen. Zudem sind Fälle des Guillain-Barré-Syndroms, einer Erkrankung, die zu vorübergehenden Lähmungen führt, und des Miller-Fisher-Syndroms beschrieben worden [1].

Die meisten Patienten erholen sich innerhalb weniger Wochen vollständig, allerdings zeigen Nachuntersuchungen von COVID-19 Erkrankten, dass viele Betroffene weit über die Zeit der eigentlichen Viruserkrankung hinaus symptomatisch blieben. Das Long-COVID oder Post-COVID-19-Syndrom kann unabhängig von der Schwere der Erkrankung auftreten, also auch, wenn die Patienten nur einen milden Verlauf der Erkrankung hatten [25]. Als Long-COVID werden Krankheitssymptome definiert, die über mehr als 4 Wochen seit dem Krankheitsbeginn hinaus bestehen, als Post-COVID-19-Syndrom Beschwerden, die länger als 12 Wochen nach

Infektion bestehen oder nach mehr als 12 Wochen neu auftreten und nicht anderweitig erklärbar sind. Erste Hinweise dazu fanden sich Mitte 2020, seitdem werden mögliche längerfristige gesundheitliche Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion intensiv erforscht [1]. Neben spezifischen Organmanifestationen wie einer Verschlechterung der Lungenfunktion oder Anzeichen einer Myokarditis finden sich die unterschiedlichsten Symptome bei den Patienten, die teilweise über Monate fortbestehen, aber auch welche, die phasenweise oder neu auftreten. Häufig finden sich Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Niedergeschlagenheit, Erschöpfung und eingeschränkte Belastbarkeit, neurokognitive Störungen wie vermehrte Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen (Fatigue-Syndrom). Zudem kommt es zu psychischen Symptomen wie beispielsweise Ängstlichkeit, Depressivität aber auch zu Schlafstörungen, Muskelschwäche und -schmerzen. Die Mehrzahl dieser Patienten ist nur mit Mühe oder gar nicht in der Lage, den Alltag zu bewältigen [1, 25]. Bislang kann nicht zuverlässig eingeschätzt werden, wie häufig Long-COVID/Post-COVID auftritt. Bis zu 76% der stationär behandelten erkrankten Erwachsenen hatten noch sechs Monate nach Entlassung ein oder mehrere Symptome, bei Kindern und Jugendlichen hatte etwa ein Viertel, insbesondere ältere Kinder und Jugendliche, noch längerfristig mindestens ein Symptom und rund 10% mehrere Symptome. Wenn auch leichtere Verläufe einbezogen werden, wird das Vorkommen von Langzeitsymptomen nach zwölf oder mehr Wochen bei Erwachsenen auf 2-20% und bei Kindern und Jugendlichen auf 2-12% geschätzt, wobei die Anteile für ältere Kinder und Jugendliche und für Jungen höher ausfallen. Allgemein wird ein Rückgang der Symptome über die Zeit beobachtet. Jedoch besteht häufig eine Arbeitsunfähigkeit über Wochen bis Monate und Krankenversichertendaten zeigen eine häufigere Inanspruchnahme von Leistungen wegen körperlicher und psychischer Neuerkrankungen, einen vermehrten Medikationsbedarf und eine höhere Sterblichkeit [1].

Infolge der pulmonalen und extrapulmonalen Symptomatik 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 1,5% (Verstorbene: 114.351, bestätigte Fälle gesamt: 7.581.381) (Stand: 11. Januar 2022) [15]. Gemäß einer Studie von Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse, die mit COVID-19 stationär behandelt wurden, betrug die Sterblichkeit im Krankenhaus 22%, wobei es große Unterschiede zwischen Patienten ohne Beatmung (16%) und mit Beatmung gab (53%). Eine Folgeauswertung, die auch die zweite Welle einschloss, zeigte eine gleichbleibend hohe Sterblichkeit auf der Intensivstation [25]. Die langfristigen klinischen Konsequenzen von COVID-19 sind noch nicht absehbar und eine zukünftige Nachsorge und Abklärung ist unerlässlich [39]. Die aktuell gültige S3-Leitlinie empfiehlt als wesentlichen Bestandteil der Versorgung die Integration rehabilitativer Angebote, die bereits auf der Normalstation, respektive 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 [25].

Zur klinischen Präsentation bei Kindern gibt es nur wenige Daten, im Allgemeinen ist die klinische Manifestation deutlich milder als bei Erwachsenen und schwere Verläufe sind selten [25]. Bisher gibt es nur Einzelfallberichte bei Säuglingen und Kindern über die bei Erwachsenen häufig auftretende COVID-19-Pneumonie oder ein akutes Lungenversagen. Speziell bei älteren Kindern kann es sehr selten zur Entwicklung eines pädiatrischen inflammatorischen multisystemischen Syndroms (PIMS) in Kombination mit einem Toxic Shock Syndrom kommen, das Ähnlichkeit mit dem Kawasaki-Syndrom aufweist [1, 25].

Zielpopulation

Die relevante Zielpopulation für RDV sind Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

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 [21, 25].

In der Frühphase der COVID-19-Infektion entwickeln bis zu 80% der Patienten milde bis moderate Symptome, die sich im Verlauf spontan, d. h. ohne weitere spezifische antivirale Therapie, bis zur vollständigen Genesung zurückbilden [40]. 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 (siehe auch Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs). 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 [25]. Das frühzeitige Erkennen 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) [21].

Im Rahmen der stationären Behandlung sollte der funktionelle Status erhoben sowie eine klinische Evaluation potenziell instabiler Komorbiditäten und die Messung der sO_2 zur Beurteilung der Oxygenierung durchgeführt werden [25]. Des Weiteren müssen die Vital-Parameter engmaschig überwacht werden, um klinische Verschlechterungen frühzeitig zu erkennen und es sollte eine Thromboseprophylaxe eingeleitet werden. Entzündungsparameter (CRP, IL-6), Nierenfunktion, Leberwerte, Gerinnung (inkl. D-Dimer) müssen regelmäßig kontrolliert und je nach klinischem Verlauf sollte eine Bildgebung durchgeführt werden [21]. Entsprechend der S3-Leitlinie [25] besteht eine Indikation zur intensivmedizinischen Therapie bei

- Hypoxämie mit $SpO_2 < 90\%$ (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 mit einer $SpO_2 \geq 92\%$. Es wird empfohlen, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie (Sauerstoffpartialdruck $[PaO_2]$ /Inspiratorische Sauerstoffkonzentration $[FiO_2] < 150$ 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 [25].

Das Hauptziel der supportiven Therapie ist somit die Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung des Patienten entsprechend seiner Symptomatik [21, 25]. Das Hauptziel der medikamentösen Therapie ist die Reduktion der Viruslast und die Verhinderung, respektive Behandlung der systemischen Hyperinflammation. Entsprechend können zur medikamentösen Therapie bei stationärer Behandlung potenziell direkt antiviral wirksame Medikamente oder immunmodulatorische Substanzen eingesetzt werden [25]. 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 [34].

Eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern konnte in Studien bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Hospitalisierungsrate, zu weniger COVID-19-assoziierten Arztbesuchen, respektive Vorstellungen in Notaufnahmen sowie zu einer Reduktion des Sauerstoffbedarfs und der Mortalität führen [21]. Bei Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit maximal Low-Flow-

Sauerstoffbedarf werden die inzwischen zugelassenen monoklonalen Antikörper empfohlen [21, 25]. Problematisch hierbei ist jedoch die fehlende Wirksamkeit bei der Omikron-Variante – so sind die derzeit in Deutschland verfügbaren Antikörper gegen Omikron unwirksam [41]. Für RDV kann ein Einsatz bei Patienten mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf gemäß der Fachgruppe STAKOB am RKI erwogen werden [21]. Des Weiteren hat die Leitliniengruppe eine schwache Empfehlung für den Einsatz des derzeit noch nicht für die Behandlung von COVID-19 zugelassenen JAK-Inhibitors Baricitinib ausgesprochen, für den es bei Einsatz bei hospitalisierten Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit maximal Low-Flow-Sauerstoff inzwischen ausreichend Evidenz für einen Überlebensvorteil gibt [25].

Sobald hyperinflammatorische Prozesse in Gang gesetzt wurden, werden diese allein durch die Reduktion der Viruslast und Elimination des Virus nicht mehr relevant beeinflusst, sodass in dieser Phase zunehmend Therapieansätze im Vordergrund stehen, die auf die Verhinderung von immunologischen Komplikationen oder auf eine Immunmodulation abzielen [34]. Entsprechend werden bei Patienten mit Sauerstoffbedarf primär immunmodulatorische Therapien empfohlen (JAK-Inhibitoren [aktuell keine Zulassung], Dexamethason, Tocilizumab) [21, 25].

RDV war bis anhin 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 [42]. 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 klinische Progression zu verhindern [34]. Entsprechend empfiehlt die STAKOB einen Therapiestart möglichst innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn [21]. Die antivirale Aktivität von RDV wurde in vitro gegen alle bisher identifizierten Hauptvarianten von SARS-CoV-2 bestätigt, einschließlich Alpha, Beta, Gamma, Delta und Epsilon. Erste genetische Analysen von mehr als 200 verfügbaren Sequenzen von Isolaten der Omikron-Variante, darunter solche aus Südafrika, Asien und Europa, haben gezeigt, dass in der Omikron-Variante keine neuen Mutationen vorhanden sind, die die virale RNA-Polymerase von SARS-CoV-2 im Vergleich zu früheren Varianten verändern könnten. Diese Laborergebnisse deuten darauf hin, dass RDV auch gegen die Omikron-Variante aktiv ist (www.gilead.com/news-and-press).

Vier Impfstoffe stehen bereits seit längerem zur Verfügung [7-10], ein fünfter wurde vor kurzem zugelassen [14] und weitere befinden sich in der klinischen Prüfung (<https://www.ema.europa.eu>). 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 haben erste Erkenntnisse von Genesenen sowie die vermutete Kreuzimmunität nach Infektion mit anderen CoV vermuten lassen, dass genesene und geimpfte Personen bis zu einem gewissen Grad vor Neuinfektionen oder aber zumindest vor einer

schweren COVID-19 geschützt sind [43, 44]. 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. Inzwischen liegen zunehmend Daten vor, die belegen, dass die Impfung einen sehr guten Schutz gegen COVID-19 bietet. Alle Impfstoffe, die aktuell in Deutschland eingesetzt werden [7-10], schützen nach derzeitigen Erkenntnissen bei vollständiger Impfung sehr gut vor einer schweren Erkrankung, die Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante kann allerdings noch nicht endgültig beurteilt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach einer Corona-Impfung keine sterile Immunität vorliegt und es weiterhin zu Infektionen kommen kann, wenn auch mit reduziertem Risiko [6]; ein Impfdurchbruch liegt dann vor, wenn bei einer vollständig geimpften Person (mindestens Grundimmunisierung) eine durch PCR oder Erregerisolierung bestätigte SARS-CoV-2-Infektion mit Symptomatik festgestellt wird [12]. Zusammenfassend belegen die bislang ausgewerteten Daten, dass die COVID-19-Impfung bei einer abgeschlossenen Grundimmunisierung eine anhaltend hohe Impfeffektivität gegen schwere Verläufe (Hospitalisierung, Intensivbehandlung oder Tod) aufweist; auch der positive Effekt der Auffrischungsimpfung wird in den Daten sichtbar. Für ungeimpfte Personen aller Altersgruppen zeigt sich ein deutlich höheres Risiko für eine COVID-19, insbesondere für eine schwere Verlaufsform [12].

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 zum 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) [21, 31, 33, 35, 36].

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 [25]. Die Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation ist im Regelfall eine Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz (>25 - 30 Atemzüge/min), wobei ein Abfall der sO_2 mit Hypoxämie ($SpO_2 < 90\%$) im Vordergrund steht [25]. Eine invasive Beatmung – primär aufgrund einer hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz – benötigen etwa 56% der Intensivpatienten [21]. Die Dauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt ca. sechs Tage, die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung 18 Tage [25].

Zusammengefasst leiden Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Pneumonie an einer Vielzahl belastender Symptome [31, 35, 36], 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. Aktuell wird auch 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 [25]. Die Langzeitfolgen von COVID-19 sind derzeit noch weitgehend unklar, allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Erkrankte auch Wochen oder Monate nach ihrer Infektion noch Symptome aufweisen oder neue Symptome entwickeln können (Long-COVID, respektive Post-COVID-Syndrom) [1, 21, 25].

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 antivirale Therapien, die durch die Reduktion der Viruslast nicht nur darauf abzielen, die Akutsymptomatik zu lindern, sondern auch zur Verhinderung einer systemischen (hyper)inflammatorischen Reaktion und insbesondere eines Alveolarschaden mit konsekutiver Einschränkung der Sauerstoffversorgung beitragen [34]. Aufgrund der pathophysiologischen Dynamik von akuten Atemwegsinfektionen, bei denen der Virusvermehrung die größte Bedeutung in den ersten Tagen nach der Infektion beigemessen wird, werden antivirale Substanzen in der frühen Phase von COVID-19 empfohlen [21, 25].

Das wichtigste Therapieziel im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet besteht darin, das Fortschreiten der Erkrankung und schwere Verlaufsformen, die mit schwerer Symptomatik, erhöhter Mortalität und potenziell schweren Langzeitfolgen (Long-COVID, respektive Post-COVID-Syndrom) einhergehen können, zu vermeiden. Das antivirale Arzneimittel RDV ist bislang 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. Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus und infolgedessen die ursächlich durch das Virus ausgelöste Symptomatik und konsekutiv die systemische Hyperinflammation und deren klinische Manifestationen. 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.

Durch die Zulassungserweiterung von RDV für Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, kann RDV nun bereits in einer früheren Phase der Erkrankung als Therapieoption eingesetzt werden und bei diesen Patienten das Fortschreiten von COVID-19 effektiv verhindern. Zwar sind für diese Population grundsätzlich auch verschiedene

monoklonale Antikörper, respektive Antikörper-Kombinationen zugelassen, allerdings sind alle derzeit in Deutschland verfügbaren Antikörper (Bamlanivimab/Etesevimab und Casirivimab/Imdevimab) im Gegensatz zu den antiviral wirksamen Substanzen wie RDV nicht gegen die sich derzeit rasant ausbreitende Omikron-Variante wirksam [41].

RDV reduziert die Hospitalisierungsrate und auch Arztbesuche werden vermieden, womit RDV nicht nur zur raschen Genesung der Erkrankten beiträgt, sondern auch zur Entlastung des Gesundheitssystems. Insofern deckt die Zulassungserweiterung von RDV einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine deutliche Verbesserung der noch immer limitierten therapeutischen Optionen für die relevante Patientenpopulation dar. Die antivirale Aktivität von RDV wurde in vitro gegen alle bisher identifizierten Hauptvarianten von SARS-CoV-2 bestätigt, einschließlich Alpha, Beta, Gamma, Delta und Epsilon. Erste genetische Analysen von mehr als 200 verfügbaren Sequenzen von Isolaten der Omikron-Variante, darunter solche aus Südafrika, Asien und Europa, haben gezeigt, dass in der Omikron-Variante keine neuen Mutationen vorhanden sind, die die virale RNA-Polymerase von SARS-CoV-2 im Vergleich zu früheren Varianten verändern könnten. Diese Laborergebnisse deuten darauf hin, dass RDV auch gegen die Omikron-Variante aktiv ist (www.gilead.com/news-and-press). Dies wird bestätigt durch die direkte Aufnahme von RDV in die gerade aktualisierte Bewertung der medikamentösen Therapie bei COVID-19 durch die Fachgruppe COVRIIN am RKI wie folgt: „Therapiealternative bei Patienten ohne O2-Pflichtigkeit (ambulante oder hospitalisierte Patienten, z. B. bei nosokomialer Infektion) mit Risiko für schweren Verlauf von COVID-19 (ungeimpfte/unvollständig geimpfte bzw. Pat. mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfversagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁹), falls neutralisierende mAB keine Option darstellen (z. B. wenn neutralisierende mAB für aktuell epidemische SARS-COV2-Variante nicht verfügbar sind).“ [45]. Ebenfalls erwähnt wird die auf in vitro-Daten basierende Wahrscheinlichkeit der Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante, die einen weiteren großen Vorteil für RDV darstellt und einen erheblichen therapeutischen Bedarf deckt.

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 [46].

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland wird primär der Lagebericht des RKI zu COVID-19 herangezogen, der in Tages- und Wochenberichten aktuelle Informationen zur epidemiologischen Lage in Deutschland, Angaben des Intensivregisters der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), eine Risikobewertung durch das RKI sowie Empfehlungen und Maßnahmen in Deutschland 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 7.581.381 COVID-19-Fälle gemeldet, darunter 114.351 Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19 (Stand: 11. Januar 2022). Davon sind mittlerweile etwa 6.792.300 COVID-19-Erkrankte genesen, sodass aktuell von etwa 674.700 infizierten Personen auszugehen ist [15].

Zeitlicher Verlauf

Die ersten Erkrankungsfälle wurden in Deutschland im Januar 2020 verzeichnet [47]. Eine Meldepflicht bei Verdacht der Erkrankung sowie dem Tod in Bezug auf COVID-19 wurde zum 1. Februar 2020 erlassen [48]. In Abbildung 2 sind die an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle nach Woche des Erkrankungsbeginns, respektive Meldewoche (MW) ab Kalenderwoche (KW) 10/2020 dargestellt [12].

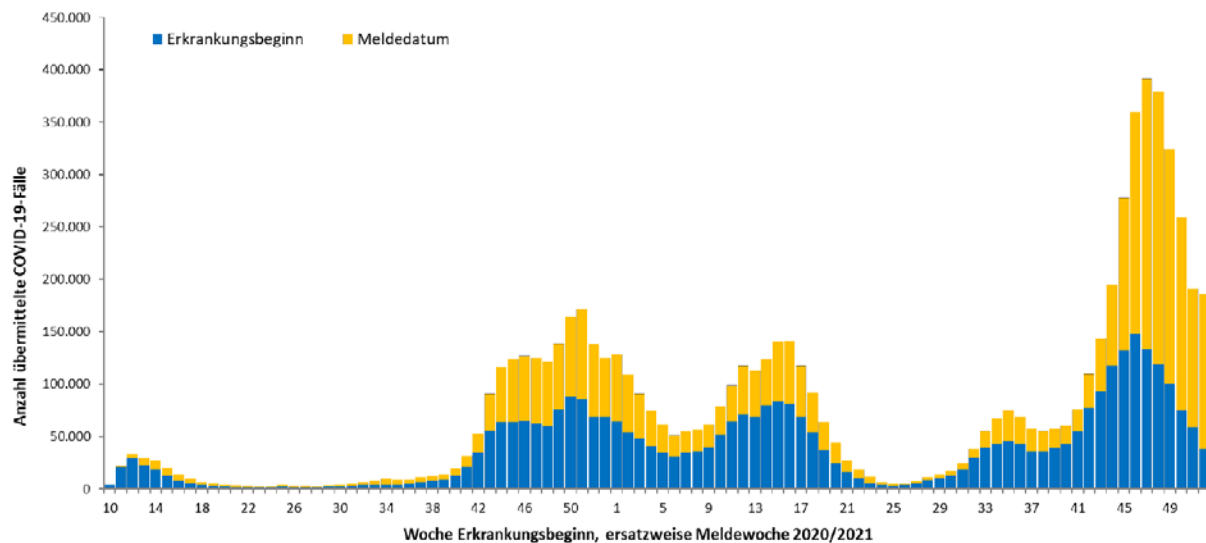
Anzahl übermittelter COVID-19-Fälle im zeitlichen Verlauf

Abbildung 2: Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle nach Woche des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach MW (Datenstand 5. Januar 2022, 00:00 Uhr).

Quelle: [12]. Dargestellt werden nur Fälle mit Erkrankungsbeginn oder MW seit MW 10/2020.
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, MW=Meldewoche

Anzahl übermittelter COVID-19-Fälle in intensivmedizinischer Betreuung

			Veränderung zum Vortag
Aktuell	in intensivmedizinischer Behandlung	3.253	-18
	davon invasiv beatmet	1.985 (61%)	+0
	Neuaufnahmen (Erstaufnahmen auf eine ITS*)		+164
	Verstorben auf ITS		+111
Gesamt	Abgeschlossene ITS-Behandlungen (durch Genesen, Versterben, ITS-Verlegung*)	157.452	

Abbildung 3: Im DIVI-Intensivregister erfasste intensivmedizinisch behandelte COVID-19-Fälle (Erwachsene und Kinder) Stand: 10. Januar 2022, 12:15 Uhr)

Quelle:[49]
ITS=Intensivstation

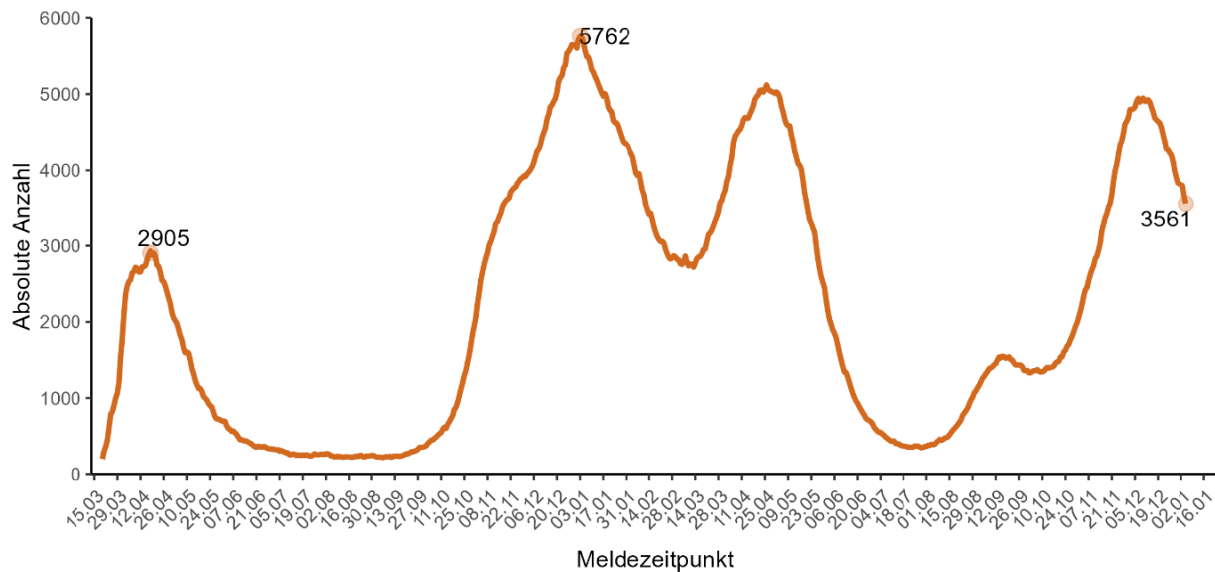
Anzahl im Intensivregister gemeldeter intensivmedizinisch behandelter COVID-19-Fälle

Abbildung 4: Anzahl im Intensivregister gemeldeter intensivmedizinisch behandelter COVID-19-Fälle des jeweiligen Beobachtungstages (Stand 5. Januar 2022, 12:15 Uhr).

Quelle: [12]. 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 10. Januar 2022 1.269 meldende Krankenhaus-Standorte [49]. Mit zunehmendem Anstieg der COVID-Belegung auf Intensivstationen hat die Kapazität freier Betten dort seit Oktober 2021 stetig abgenommen. Der Anteil freier Betten auf der Intensivstation an der Gesamtzahl betreibbarer Betten auf der Intensivstation liegt im Bundesschnitt leicht über der 10%-Linie. Diese Linie gilt als Grenzlinie der Reaktionsfähigkeit der Kliniken und es wird versucht, diese nicht zu unterschreiten [12].

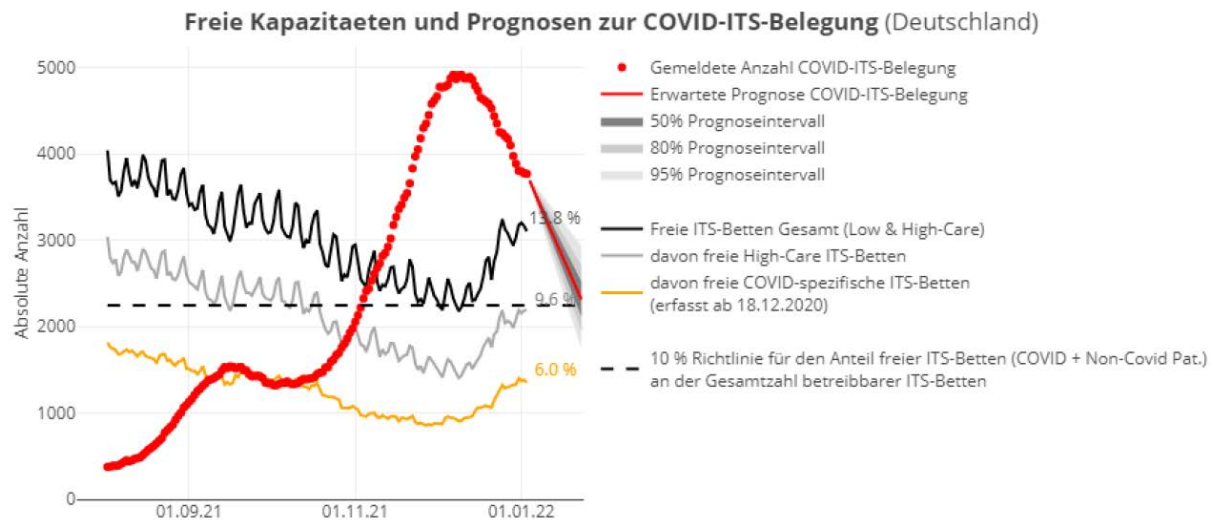
20-Tages-Prognose der intensivmedizinischen Bettenbelegung mit COVID-19-Patienten

Abbildung 5: 20-Tages-Prognose der intensivmedizinischen Bettenbelegung mit COVID-19-Patienten mit bisheriger Belegungsentwicklung (rote Punkte) sowie Verlauf der verfügbaren freien ITS-Bettenkapazität für alle Patienten (COVID-19 und Non-COVID-19, schwarze Linie), sowie davon freie High-Care Betten (graue Linie) und freie COVID-19-spezifische ITS-Betten (orange).

Quelle: [12]. Die Prognosemodelle werden im Rahmen des gemeinsamen Forschungsprojekts „Steuerungs-Prognose von intensivmedizinischen COVID-19-Kapazitäten“ (SPoCK) durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBI) der Universität Freiburg entwickelt.

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, IMBI= Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, SPoCK=Steuerungs-Prognose von intensivmedizinischen COVID-19-Kapazitäten

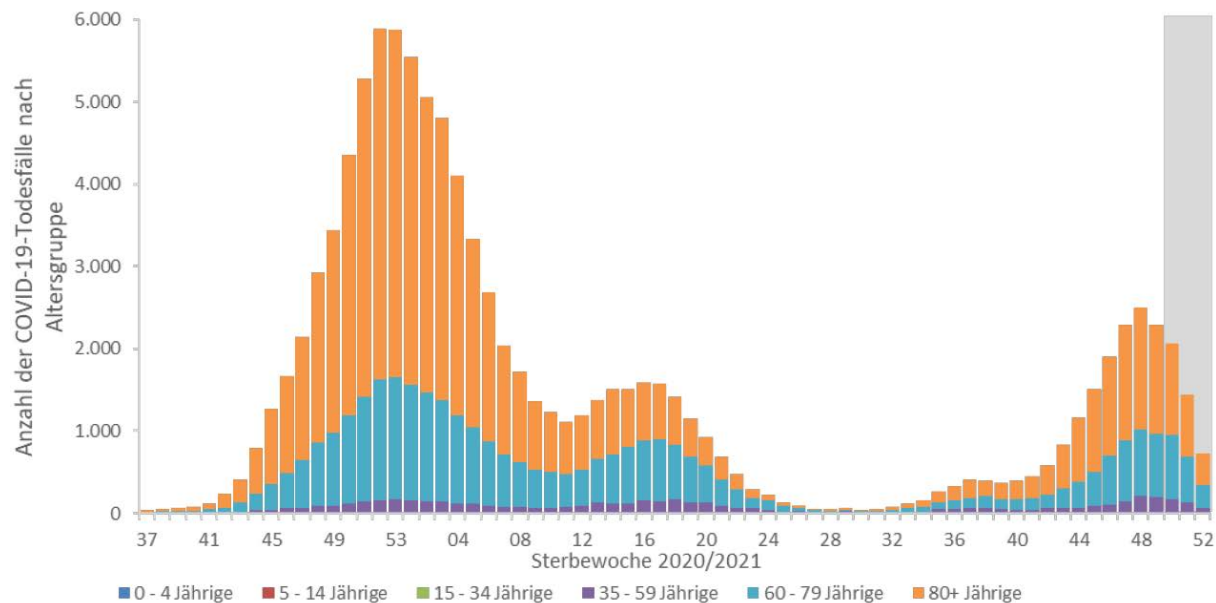
Anzahl übermittelter COVID-19-Todesfälle

Abbildung 6: An das RKI übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Sterbewoche;
(KW 37/2020-KW 52/2021: 102.426 COVID-19-Todesfälle mit Angabe des Sterbedatums,
5. Januar 2022, 0:00 Uhr).

Quelle: [12]. Insbesondere für die vergangenen drei Wochen ist mit Nachübermittlungen zu rechnen.

In Abbildung 6 werden die gemeldeten COVID-19-Todesfälle nach Sterbewochen dargestellt. Da Todesfälle zumeist erst zwei bis drei Wochen nach der Infektion auftreten, ist zu erwarten, dass für die MW 50-52/2021 noch Todesfälle nachgemeldet werden. Ab MW 42 kam es zu einem deutlichen Anstieg mit einem Maximum in der 4. Welle mit 2.508 Todesfällen in MW 48.

Von allen übermittelten Todesfällen seit KW 10/2020 waren 95.707 (85%) Personen 70 Jahre und älter, der Altersmedian lag bei 83 Jahren, während der Anteil der über 70-Jährigen an der Gesamtzahl der übermittelten COVID-19-Fälle etwa 10% beträgt. Bislang wurden 41 validierte COVID-19-Todesfälle bei unter 20-Jährigen an das RKI übermittelt (Kinder und Jugendliche zwischen 0-19 Jahre). Bei 29 Fällen lagen Angaben zu bekannten Vorerkrankungen vor. Die Todesfälle bei <20-Jährigen werden einzeln vom RKI geprüft und validiert, sodass es bei der Anzahl der Todesfälle in dieser Altersgruppe noch zu Veränderungen in den veröffentlichten Daten kommen kann [12].

Inzidenz**Neuinfektionsraten**

Der zuletzt abnehmende Trend der wöchentlichen Fallzahlen setzt sich zum Ende des Jahres 2021 nicht fort und die Belastung der Intensivstationen durch eine hohe Zahl schwer erkrankter COVID-19-Patienten bleibt hoch. Auch in der 52. KW besteht nach wie vor ein hoher Infektionsdruck in der Bevölkerung, insbesondere bei den 15-64-Jährigen.

Aufgrund der hohen Inzidenzwerte kommt es in der Folge weiterhin unvermeidlich zu vielen schweren Krankheitsverläufen und Todesfällen und das Auftreten von Impfdurchbrüchen wird wahrscheinlicher. Ältere Menschen und Menschen mit Komorbiditäten, die das Immunsystem schwächen, sind am stärksten von schweren Krankheitsverläufen betroffen. Das Risiko einer schweren Erkrankung steigt bereits ab einem Alter von 50 Jahren gegenüber jüngeren Erwachsenen deutlich an. Die mit Abstand höchste Hospitalisierungsinzidenz weisen über 80-Jährige auf [12].

Die COVID-19-Wellen über den Jahreswechsel 2020/21 (2. Erkrankungswelle in Deutschland) und im Frühjahr 2021 (3. Welle) sind in Abbildung 2 zu erkennen, ebenso wie die aktuelle 4. Welle, in der alle Altersgruppen <60 Jahren stärker von Infektionen betroffen als in der 2. Welle. Die Inzidenzen in der Altersgruppen der 5- bis 9-Jährigen liegen über 900, bei den 10- bis 14-Jährigen über 1.000. In der letzten Woche sind die Inzidenzen in den Altersgruppen der 15- bis 64-Jährigen wieder stärker angestiegen mit einem besonders deutlichen Anstieg bei den jüngeren Erwachsenen. In den jüngeren Altersgruppen (0- bis 14-Jährige) sanken die Inzidenzwerte weiter. Hier müssen jedoch die über die Feiertage eingeschränkten Testmöglichkeiten und die über die Weihnachtsferien nicht durchgeführten regulären Antigen- oder PCR-Tests in Schulen usw. bei der Interpretation der Entwicklung berücksichtigt werden. Der Altersmedian aller Fälle pro MW war seit Jahresbeginn (MW 03/2021: 49 Jahre) kontinuierlich gesunken und lag in den MW 28-34/2021 bei ca. 27 Jahren, danach stieg der Altersmedian zwar wieder leicht an (MW 44/2021: 37 Jahre), lag aber in MW 52/2021 bei 34 Jahren [12].

Es treten auch wieder zunehmend COVID-19-bedingte Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen sowie Krankenhäusern auf. Davon sind auch geimpfte Personen betroffen. Die Zahl der Ausbrüche in Kitas hat von Anfang Oktober bis Mitte November 2021 wieder deutlich zugenommen und lag dabei über dem Höchstniveau der 2. Welle. Von Mitte November bis Ende Dezember 2021 nahm die Zahl an übermittelten Kita-Ausbrüchen wieder sehr deutlich ab, zuletzt hauptsächlich bedingt durch die Feiertage. Der weitere Verlauf kann wegen Nachmeldungen noch nicht valide bewertet werden. Bei der Zahl der übermittelten Ausbrüche in Schulen konnte von Mitte Oktober bis Mitte November 2021 ein sehr rascher Anstieg beobachtet werden und überstieg bei Weitem das Niveau der 2. und 3. Welle, seit Mitte November ist die Zahl wieder stark rückläufig. Auch hier können jedoch insbesondere die letzten beiden Wochen im Dezember noch nicht bewertet werden. Im Oktober/November 2021 waren in Kita- und Schul-Ausbrüchen durchschnittlich fünf bis sechs (Kita), respektive im Maximum etwa acht Fälle (Schule) pro Ausbruch involviert. Vereinzelt handelte es sich um größere Geschehen mit zehn oder mehr Fällen pro Ausbruch. Die Zahl der übermittelten Ausbrüche beider Settings befand sich zuletzt, wie auch im Vorjahr des gleichen Zeitraums, auf einem niedrigen Niveau, könnte aber mit Beginn des neuen Jahres (und nach dem Ende der Weihnachtsferien) wieder zunehmen [12].

Das RKI geht nach derzeitigen Erkenntnissen davon aus, dass alle Impfstoffe, die seit längerem in Deutschland zur Verfügung stehen [7-10], bei vollständiger Impfung die allermeisten geimpften Personen wirksam vor einer schweren Erkrankung schützen. Die Wirksamkeit der

Impfung gegen die Omikron-Variante ist noch nicht endgültig zu beurteilen, wobei der Schutz gegen schwere Verläufe nach aktuellem Kenntnisstand erhalten bleibt [6, 11, 12]. Aufgrund der sehr schnellen Ausbreitung der Omikron-Variante wird die Infektionsgefährdung auch für die Gruppen der Genesenen und Geimpften (Grundimmunisierung) als hoch eingeschätzt, für die Gruppe der Geimpften mit Auffrischungsimpfung als moderat [6, 12]. Insgesamt wird die Gefährdung durch COVID-19 für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland als sehr hoch eingeschätzt. Es wird mit einer schlagartigen Erhöhung der Infektionsfälle durch die Omikron-Variante gerechnet und im Weiteren kann es zu einer schnellen Überlastung des Gesundheitssystems und auch weiterer Versorgungsbereiche kommen. Durch die große Zahl schwerer COVID-19-Fälle ist die Belastung der Intensivstationen nach wie vor hoch und die Situation bleibt damit weiterhin sehr angespannt. Regionale Kapazitätsengpässe im intensivmedizinischen Bereich sind nach wie vor möglich [12]. Der zuletzt abnehmende Trend der wöchentlichen Fallzahlen setzte sich zum Ende des Jahres 2021 nicht fort und aktuell steigen die Fallzahlen wieder, auch die durch eine Adjustierung für den Meldeverzug (Nowcast-Verfahren) geschätzten Werte der Hospitalisierungsinzidenz sind weiterhin auf hohem Niveau und zeigen nach einer Stagnation aktuell ebenfalls einen leicht ansteigenden Trend. Aufgrund der leichter übertragbaren Omikron-Variante wird in nächster Zeit mit einer starken Zunahme von Infektionen gerechnet, auch bei Geimpften und Genesenen [12]. Infektionsreduzierende Maßnahmen müssen weiter aufrechterhalten werden, auch von Geimpften und Genesenen, und es sollte auf einen vollständigen Impfschutz inklusive Auffrischungsimpfung geachtet werden. Mit Zulassung des fünften COVID-19-Impfstoffes Nuvaxovid [14], der im Gegensatz zu den bereits verfügbaren mRNA- und Vektor-Impfstoffen ein Protein-basierter Impfstoff ist, wird eine weitere Steigerung der Impfquote erwartet. Allerdings kann auch bei diesem Impfstoff noch keine Aussage dazu gemacht werden, wie wirksam er gegen die Omikron-Variante ist.

Zusammenfassend wird in Anbetracht der verfügbaren Impfstoffe und den entsprechend zu erwartenden Neuimpfungen (auch bereits für Kinder ab einem Alter von 5 Jahren mit dem Impfstoff von BioNTech), den laufenden Auffrischungsimpfungen und der erneuten kontaktreduzierenden Maßnahmen ab dem 28. Dezember 2021 von einer anhaltenden Reduzierung der Neuinfektionszahlen ausgegangen, die sich voraussichtlich im März/April 2022 auf einem niedrigen Niveau stabilisieren werden. Zu berücksichtigen ist hierbei ebenfalls die Einführung der Impfpflicht für Gesundheits- und Pflegepersonal ab dem 15. März 2022, des Weiteren die potentielle Einführung einer generellen Impfpflicht, die bereits auf Bundesebene diskutiert wird. Der Einfluss der Omikron-Variante auf die Neuinfektionszahlen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht eingeschätzt werden, da noch nicht genügend Informationen zur Wirksamkeit der Impfstoffe gegen die Omikron-Variante vorliegen. Die kontaktreduzierenden Maßnahmen sollten allerdings zu einer verlangsamen Ausbreitung der Variante führen. Ebenfalls nicht abgeschätzt werden kann der Einfluss weiterer Virusvarianten mit möglicherweise abgeschwächter Virulenz, mit deren Auftreten auf Basis der bisherigen Erfahrungen zeitnah zu rechnen ist.

Darauf basierend wurde für die Berechnung der Zielpopulation angenommen, dass der Höhepunkt der aktuellen Welle bereits überschritten ist und sich der Trend der abnehmenden Zahl an Neuinfektionen – mit leichten Schwankungen zu Beginn des Jahres 2022 – weiter

fortsetzen wird [50]. Dabei ist jedoch auch in Betracht zu ziehen, dass eine weitere Infektionswelle grundsätzlich möglich ist und bei fehlender Wirksamkeit der Impfstoffe zu einer drastischen Steigerung der Fallzahlen führen würde. Allerdings haben die Impfstoffhersteller bereits angekündigt, die Impfstoffe an die neue Omikron-Variante anzupassen (und im Falle auch an weitere Varianten), sodass es dadurch wieder zu einem gegenläufigen Effekt kommen kann, zumal gerade die mRNA-Impfstoffe zügig adaptiert werden können.

Tabelle 3-4: Durchschnittliche Anzahl der SARS-CoV-2-Neuinfektionen pro Woche

KW 2021^a	Bestätigte Fälle: Durchschnittliche tägliche SARS-CoV-2-Neuinfektionen pro Woche
KW 1	20.777
KW 2	16.982
KW 3	13.645
KW 4	11.160
KW 5	9.222
KW 6	7.257
KW 7	7.484
KW 8	8.049
KW 9	8.338
KW 10	10.188
KW 11	13.225
KW 12	16.609
KW 13	15.729
KW 14	16.896
KW 15	20.293
KW 16	20.677
KW 17	17.826
KW 18	14.425
KW 19	10.113
KW 20	7.526
KW 21	4.269
KW 22	2.954
KW 23	2.005
KW 24	1.039
KW 25	690
KW 26	623
KW 27	796

KW 2021 ^a	Bestätigte Fälle: Durchschnittliche tägliche SARS-CoV-2-Neuinfektionen pro Woche
KW 28	1.300
KW 29	1.804
KW 30	2.215
KW 31	2.916
KW 32	4.581
KW 33	7.089
KW 34	9.478
KW 35	10.668
KW 36	10.238
KW 37	8.779
KW 38	7.658
KW 39	8.067
KW 40	8.282
KW 41	9.332
KW 42	13.955
KW 43	19.574
KW 44	25.416
KW 45	38.773
KW 46	50.253
KW 47	57.623
KW 48	55.467
KW 49	48.276
KW 50	39.070
KW 51	27.704
KW 52	29.422
Quelle: [50]. a: Darstellung der durchschnittlichen Neuinfektionen pro Tag von KW 1-52 2021. CoV=Coronavirus, KW=Kalenderwoche, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome	

Hospitalisierungsraten

Klinische Informationen lagen für 4.569.957 (66%) der übermittelten Fälle vor (Stand 6. Januar 2022). Aufgrund der unvollständigen Erfassung klinischer Daten – wie zur Hospitalisierung – stellen die nachfolgend aufgeführten Fallzahlen eine Mindestangabe dar. Seit dem 13. Juli 2021 (MW 28/2021) muss auch die Aufnahme von COVID-19-Fällen ins Krankenhaus an das Gesundheitsamt gemeldet werden, nicht nur der Verdacht, die Erkrankung und der Tod in Bezug auf COVID-19.

Die Zahl der hospitalisierten Fälle in den Altersgruppen ab 60 Jahren ist von MW 39-47 stark gestiegen. Seit der 48. MW deutet sich in allen Altersgruppen eine Abnahme der Hospitalisierungen an, es kann jedoch speziell für die KW 51 und 52 noch zu Nachmeldungen von Hospitalisierungen kommen. Nach wie vor werden in den Altersgruppen ab 60 Jahren die meisten Hospitalisierungen verzeichnet. Der Altersmedian der hospitalisierten Fälle, der vom Jahresbeginn (und damit auf dem Gipfel der 2. COVID-19-Welle) von 77 Jahren deutlich auf 47 Jahre gesunken war, stieg seitdem deutlich an und lag in MW 52/2021 bei 66 Jahren. Auch hier kann es in allen Altersgruppen noch ein bis zwei Wochen nach der Diagnose zu Hospitalisierungen mit entsprechenden Nachübermittlungen kommen [12].

Anzahl der hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland

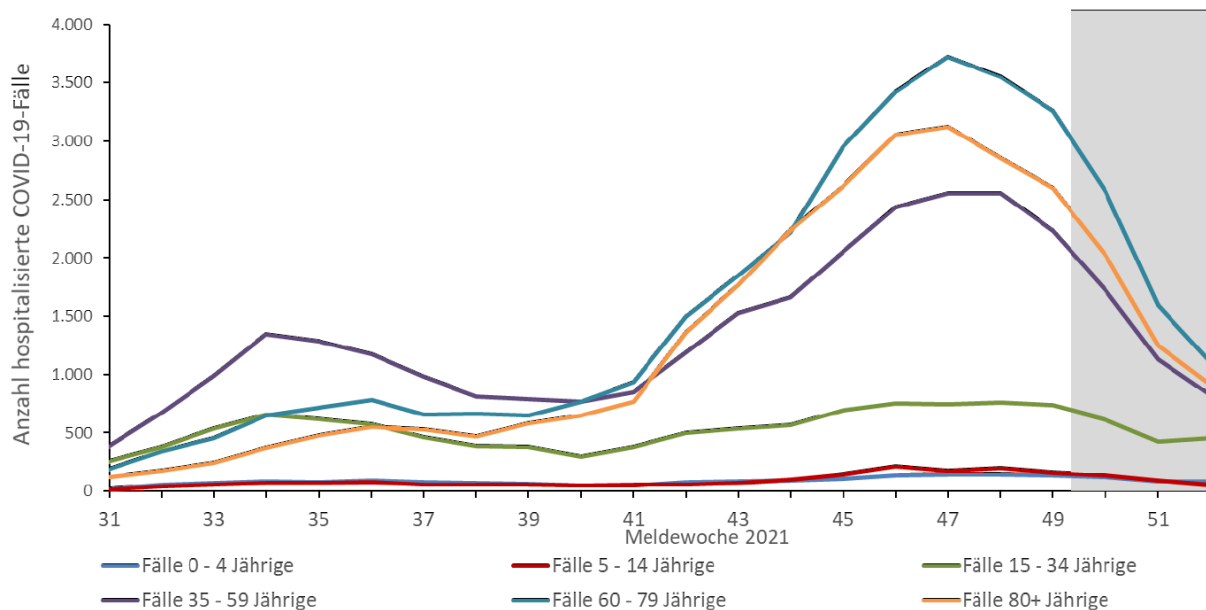


Abbildung 7: Darstellung der Anzahl der hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppen ab MW 31/2021 (Datenstand 5. Januar 2022, 00:00 Uhr).

Quelle: [12]. Für den grau markierten Bereich ist noch mit Nachübermittlungen in erheblichem Umfang und damit mit einer Erhöhung der Anzahl zu rechnen.

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019

Hierbei ist 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 im Jahr 2022 im Schnitt um 1,6% und in der 4. Welle (ab KW 42) um durchschnittlich 2,2% unter der vom RKI berechneten und in den Lageberichten angegebenen Hospitalisierungsrate [50].

Im Folgenden wird zur Berechnung von einer Hospitalisierungsrate zwischen 0,5% und 3% ausgegangen. Diese basiert auf der aktuellen Hospitalisierungsrate sowie auf der Annahme, dass die aktuell zwar etwas steigenden Neuinfektionen aufgrund der weiter steigenden Zahlen an geimpften und geboosterten Personen und der erneuten Kontaktbeschränkungen sowie der Einführung der Impfpflicht für Gesundheits- und Pflegepersonal und gegebenenfalls einer generellen Impfpflicht in den nächsten Wochen wieder sinken und sich voraussichtlich ab März/April 2022 auf einem niedrigen Niveau stabilisieren werden. Da nach derzeitigem Erkenntnisstand alle vier Impfstoffe, die bereits länger in Deutschland zur Verfügung stehen [7-10], bei vollständiger Impfung und Auffrischungsimpfung die allermeisten geimpften Personen (auch geimpfte Genesene) wirksam vor einer schweren Erkrankung schützen, führt dies voraussichtlich dazu, dass die Anzahl der schweren und potenziell krankenhauspflchtigen COVID-19-Fälle im weiteren Verlauf drastisch sinken wird [50]. Dies bestätigen die Erfahrungen aus den Ländern mit sehr hohen Durchimpfungsraten. Des Weiteren deuten erste Daten im Hinblick auf die sich rasch ausbreitende Omikron-Variante im Vergleich zu Infektionen mit der Delta-Variante auf einen geringeren Anteil an Hospitalisierten bei Infizierten mit vollständiger Impfung, respektive Auffrischungsimpfung hin. Eine abschließende Bewertung der Schwere der Erkrankung durch die Omikron-Variante kann aber noch nicht erfolgen [12]. 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. Die Untergrenze wird unter der Annahme angenommen, dass die SARS-CoV-2-Infektion weltweit persistieren wird und es entsprechend immer sowohl infizierte, als auch, wenn auch im geringem Maße, im Zusammenhang mit COVID-19 hospitalisierte Patienten geben wird.

Verteilung nach Geschlecht

Frauen und Männer sind von einer SARS-CoV-2-Infektion etwa gleich häufig betroffen [1]. 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 [1, 51]. Die Ursache hierfür ist unklar, derzeit diskutiert werden Unterschiede in der Prävalenz der Risikofaktoren Rauchen und Adipositas sowie hormonelle Faktoren [52].

Verteilung nach Alter

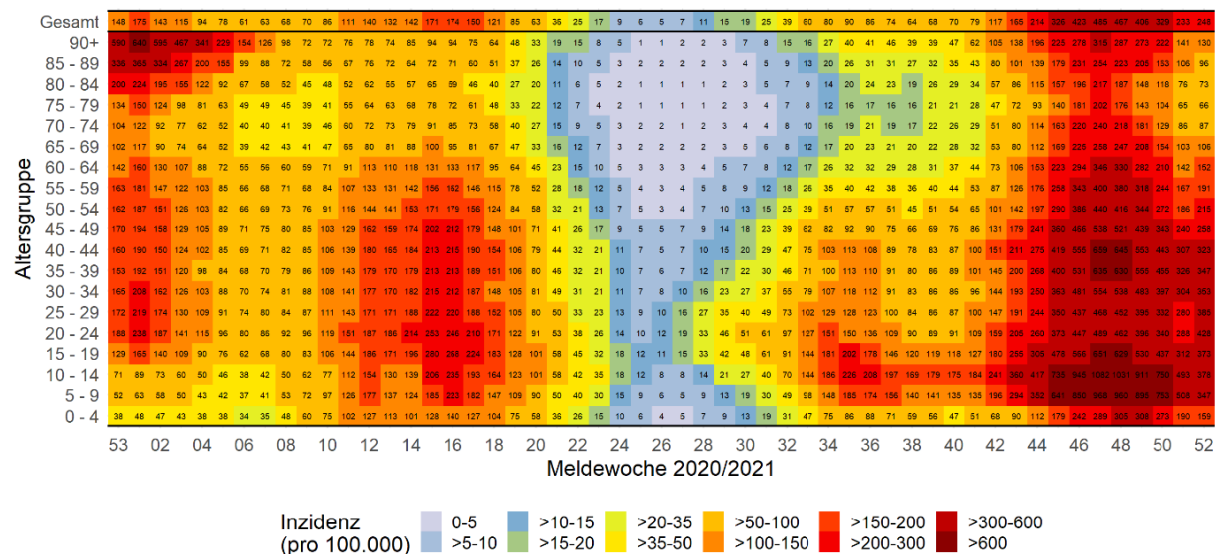


Abbildung 8: Darstellung der 7-Tage-Inzidenz der COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppe und MW (n=5.557.393 Fälle mit entsprechenden Angaben in den MW 53/2020-52/2021; Datenstand 5. Januar 2022, 00:00 Uhr).

Quelle: [12]

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 [1, 21, 30].

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.

Die Gefährdung durch COVID-19 für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland wird aufgrund des Auftretens und der rasanten Verbreitung der Omikron-Variante insgesamt als sehr hoch eingeschätzt [6]. Der zuletzt abnehmende Trend der wöchentlichen Fallzahlen setzt sich zum Ende des Jahres 2021 nicht fort und die Belastung der Intensivstationen durch eine hohe Zahl schwer erkrankter COVID-19-Patienten bleibt hoch. Auch in der 52. KW besteht nach wie vor ein hoher Infektionsdruck in der Bevölkerung, insbesondere bei den 15-64-Jährigen [12]. Viele Infektionsketten lassen sich nicht nachvollziehen und Ausbrüche treten in vielen verschiedenen Umfeldern auf, insbesondere dort, wo Menschen in geschlossenen Räumen zusammenkommen [6]. Es treten auch wieder zunehmend COVID-19-bedingte Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen und Krankenhäusern auf. Davon sind auch geimpfte Personen betroffen. Auch in Kitas und Schulen kommt es sehr viel häufiger zu Ausbrüchen als im Vorjahr zur gleichen Zeit [12].

Das RKI geht nach derzeitigen Erkenntnissen davon aus, dass alle Impfstoffe, die seit längerem in Deutschland zur Verfügung stehen [7-10], bei vollständiger Impfung die allermeisten geimpften Personen wirksam vor einer schweren Erkrankung schützen. Die Wirksamkeit der Impfung gegen die Omikron-Variante ist noch nicht endgültig zu beurteilen, allerdings wird aufgrund der sehr schnellen Ausbreitung der Omikron-Variante die Infektionsgefährdung auch für die Gruppen der Genesenen und Geimpften (Grundimmunisierung) als hoch eingeschätzt, für die Gruppe der Geimpften mit Auffrischungsimpfung als moderat [6, 12]. Mit Zulassung des fünften COVID-19-Impfstoffes Nuvaxovid [14] wird eine weitere Steigerung der Impfquote erwartet. Allerdings kann auch bei diesem Impfstoff noch keine Aussage zur Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante gemacht werden; Experten vermuten derzeit eine im Vergleich zu den mRNA- und Vektor-Impfstoffen eher schwächere Wirksamkeit.

Zusammenfassend wird in Anbetracht der verfügbaren Impfstoffe und den entsprechend zu erwartenden Neuimpfungen (auch bereits für Kinder ab einem Alter von 5 Jahren mit dem Impfstoff von BioNTech) und laufenden Auffrischungsimpfungen und der erneuten kontaktreduzierenden Maßnahmen ab dem 28. Dezember 2021 von einer anhaltenden Reduzierung der Neuinfektionszahlen ausgegangen, die sich mit möglicherweise leichten Schwankungen im Großen und Ganzen voraussichtlich im März/April 2022 auf einem niedrigen Niveau stabilisieren werden. Ein erhebliches Caveat stellt dabei, die Omikron-Variante dar, deren Einfluss auf die Neuinfektionszahlen und vor allem deren Virulenz zum jetzigen Zeitpunkt nicht eingeschätzt werden kann. Die kontaktreduzierenden Maßnahmen sollten allerdings zu einer verlangsamen Ausbreitung der Variante führen.

Reinfektionen sind möglich, bisher aber selten [1]. Unklar ist bislang die Dauer einer möglichen Immunität nach der Impfung, allerdings sprechen bisherige Analysen für ein mögliches Nachlassen der Schutzwirkung über die Zeit und gleichzeitig für den positiven Effekt der Auffrischungsimpfung [12]. Aus diesem Grund wurde auch die Auffrischung der Impfung (Booster) sechs Monate nach der Grundimmunisierung empfohlen und in Deutschland durchgeführt, seit dem 21. Dezember 2021 wird sie bereits drei Monate nach der Grundimmunisierung oder auch Genesung empfohlen [13].

Zusammengefasst wird bei der Herleitung der Patientenzahlen davon ausgegangen, dass die Neuinfektionsraten den abnehmenden Trend – mit leichten Schwankungen zu Beginn des Jahres 2022 – fortsetzen und sich aufgrund der zur Verfügung stehenden infektionsreduzierenden Maßnahmen voraussichtlich im März/April 2022 auf einem niedrigen Niveau stabilisieren werden. Die aktuelle Infektionsdynamik durch die Omikron-Variante (oder eventuell weiterer auftretender Virus-Varianten) kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden, aber es wird davon ausgegangen, dass die erneuten kontaktreduzierenden Maßnahmen ihre Ausbreitung verlangsamen und aktuell steigenden Zahlen in Kürze wieder sinken.

Dabei ist zu betonen, dass alle Annahmen mit erheblicher Unsicherheit behaftet sind und eine valide Einschätzung der Entwicklung auf Basis der beschriebenen Unwägbarkeiten im Grunde kaum möglich ist. Die im Folgenden angegebenen Zahlen werden nur der guten Ordnung halber dargestellt – die weitere Entwicklung, insbesondere über mehrere Jahre hinweg, ist nicht vorhersehbar und kann aufgrund der vielfältigen Einflüsse nur vermutet werden.

Entsprechend der Ausführungen wird im Folgenden von den in Tabelle 3-5 dargestellten SARS-CoV-2-Neuinfektionen ausgegangen. Dabei muss auch berücksichtigt werden, dass mit einem starken und anhaltendem Rückgang der Infektionsraten und einem möglichen Ende der Pandemie auch die Tests auf eine SARS-CoV-2-Infektion deutlich abnehmen, respektive nur noch in besonderen Fällen durchgeführt werden. Alle Annahmen sind entsprechend mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.

Tabelle 3-5: Angenommene Entwicklung der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 über fünf Jahre

Jahr	Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 ^a
2022	4.768.700
2023	6.950
2024	2.745
2025	2.725
2026	2.725
Quelle: Schätzung der Neuinfektionen pro Monat hochgerechnet auf ein Jahr für die Jahre 2022 bis 2026 [50]. a: Annahmen: Fortsetzung des abnehmenden Trends der Neuinfektionsraten (mit leichten Schwankungen zu Beginn des Jahres 2022) aufgrund der zur Verfügung stehenden infektionsreduzierenden Maßnahmen und Stabilisierung voraussichtlich ab März/April 2022 auf einem niedrigen Niveau (Stand: 10. Januar 2022). CoV=Coronavirus, SARS =Severe Acute Respiratory Syndrome	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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	247.847-1.487.081 ^b	217.755-1.306.528 ^b
a: Jahreszeitraum: 1. Januar 2022-31. Dezember 2022 [50]. b: Spanne Hospitalisierungsrate der COVID-19-Erkrankten: 0,5-3% COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 11. Januar 2022 sind ca. 674.700 Patienten aktiv an COVID-19 erkrankt (bestätigte Fälle: 7.581.381, Verstorbene: 114.351, Genesene: ca. 6.792.300) [15].

Die Zielpopulation für RDV sind Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Eine Behandlung mit RDV sollte in der vorliegenden Indikation gemäß Zulassung so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden. Die Patienten sind während der Behandlung mit RDV zu überwachen: „Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist.“ [42]. Ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie wird davon ausgegangen, dass RDV im deutschen Versorgungskontext tatsächlich auch weiterhin ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär eingesetzt werden wird. Aufgrund der Behandlungsdauer von drei Tagen mit der Notwendigkeit medizinischer Überwachung wird unter vorgegebenen Bedingungen vorrangig von einer stationären Therapie ausgegangen. Entsprechend ist RDV weiterhin nur als Klinikprodukt verfügbar [53], eine Distribution über Großhandel und nicht-krankenhausversorgende Apotheken erfolgt nicht.

In der Frühphase der COVID-19-Infektion entwickeln bis zu 80% der Patienten nur milde bis moderate Symptome [21]. 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 sehr häufig Komorbiditäten und/oder Risikofaktoren vor (siehe auch Risikofaktoren für die Entwicklung

eines schweren Krankheitsverlaufs). 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 [25]. 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) [21].

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst Erwachsene, die, neben einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf, keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen. Die Anzahl der Personen in der Zielpopulation, die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, kann aufgrund der Vielfältigkeit der Risikofaktoren und deren Auftreten in der Bevölkerung (einzeln oder auch kombiniert) nur mit Unsicherheiten abgeschätzt werden, ebenso wie der Faktor, wie viele dieser Personen sich entsprechend auch mit SARS-CoV-2 infizieren. Des Weiteren liegen keine belastbaren Daten dazu vor, wie viele dieser Patienten zulassungsgemäß in dem Zeitraum der Erkrankung diagnostiziert werden, in dem im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit RDV zulässig ist (so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn, [42]) und inwieweit diese Patienten noch keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen.

Eine Annäherung an den Anteil der Patienten ohne Sauerstoffzufuhr kann in Ermangelung von Daten aus dem deutschen Versorgungskontext auf Basis von Studien erfolgen, in denen der Sauerstoffbedarf kein explizites Ein- oder Ausschlusskriterien war, sodass davon auszugehen ist, dass die hospitalisierte Population die tatsächliche Patientenpopulation adäquat widerspiegelt. Hierzu werden exemplarisch die Baseline-Daten der Studien RECOVERY und SOLIDARITY herangezogen, die sehr große Fallzahlen haben. Im Fallzahl-gewichteten Mittel² haben 17,9% der hospitalisierten Patienten zu Baseline keinen zusätzlichen Sauerstoff erhalten [54-60]. Diese Annahme ist insofern mit Unsicherheit behaftet, als dass die Studien alle im Jahr 2020, respektive zu Beginn von 2021 durchgeführt wurden und es nicht auszuschließen ist, dass die Patienten im heutigen Versorgungskontext früher eingeliefert werden, weil beispielsweise die Risikofaktoren für einen schweren Verlauf besser eingeschätzt werden können. Dies würde bedeuten, dass der Anteil unterschätzt ist, des Weiteren potentiell auch aufgrund des Selektionsbias, weil möglicherweise eher kränkere Patienten in die damals durchgeführten Studien eingeschlossen wurden. Dessen ungeachtet könnte basierend auf diesen Angaben ein Rückschluss auf die Gesamtzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden, die keinen Sauerstoffbedarf haben. In Anbetracht der aktuellen Situation mit wieder kostenlosen Testmöglichkeiten und auch der Notwendigkeit, sich in bestimmten Situationen testen lassen zu müssen, wird aber davon ausgegangen, dass Infizierte sehr früh im Krankheitsverlauf identifiziert werden und entsprechend, wenn nötig, einer Behandlung zugeführt werden. Ein Sauerstoffbedarf in der frühen Phase der Erkrankung ist nicht die Regel,

² RECOVERY: 15,3% (n=6.914/45.287) [54-59]; SOLIDARITY: 28,4% (n=3.204/11.266) [60].

es kann allerdings auch nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben, sehr früh einen Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr haben. Ungeachtet dessen wird mangels belastbarer Daten für die Berechnung der Zielpopulation davon ausgegangen, dass das Zulassungskriterium hinsichtlich des Sauerstoffbedarfs für die Ermittlung der Zielpopulation keine Rolle spielt, auch wenn dies zu einer leichten Überschätzung der Population führen kann.

Zur Ermittlung der Zielpopulation wird des Weiteren davon ausgegangen, dass die Patienten, die bisher im Verlauf ihrer COVID-19 hospitalisiert wurden, Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs aufwiesen. Risikofaktoren liegen unabhängig von der SARS-CoV-2-Infektion vor, ein Sauerstoffbedarf aufgrund der Infektion entsteht erst im Verlauf der Erkrankung. Insbesondere im vergangenen Jahr 2021 ist davon auszugehen, dass ausreichend Information zur COVID-19 und dem Verlauf der Erkrankung vorlagen, um das Risiko der Patienten entsprechend einzuschätzen. Entsprechend wird die Hospitalisierungsrate als Basis für die Berechnung der Zielpopulation mit einer Spanne von 0,5-3% herangezogen [50]. Die Obergrenze der Spanne wird basierend auf den Hospitalisierungsraten von KW 42-52 2021 angesetzt (4. Welle), die Untergrenze beruht auf der Annahme, dass sich die SARS-CoV-2-Infektion in Zukunft zu einer weltweit persistierenden Infektionskrankheit entwickeln wird, die Infektions- und vor allem auch Hospitalisierungsraten allerdings auf einem niedrigen Niveau sein werden. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst nur Erwachsene, aber in Anbetracht der sehr geringen Hospitalisierungen von Kinder und Jugendlichen wird hier von einer sehr geringen Unsicherheit im Sinne einer Überschätzung ausgegangen.

Inwieweit diese Patienten auch einen Bedarf für eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr hatten, wird nicht weiter berücksichtigt, da, wie bereits ausgeführt, davon ausgegangen wird, dass aktuell die Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet sehr früh im Verlauf der Erkrankung diagnostiziert werden. Die Hospitalisierungsrate wird als Annäherung für die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf genutzt. Da jedoch auch Patienten mit COVID-19, die kein bekanntes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, diesen trotzdem entwickeln konnten oder auch aus anderen Gründen hospitalisiert wurden, kann dies zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen. Eine Annäherung an den Anteil der hospitalisierten Patienten, der keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigt und mindestens einen Risikofaktor aufweist, könnte auf Basis der Daten der Studie GS-US-540-5774 getroffen werden. Diese Daten stehen vollumfänglich zur Verfügung und in Ermangelung anderer belastbarer Daten können sie als bestmögliche Annäherung herangezogen werden: Der Anteil an nicht-Sauerstoffpflichtigen Patienten, der mindestens einen der hier zulassungsrelevanten Risikofaktoren aufweist, liegt in der Studie GS-US-540-5774 bei 79% [61]. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass 79% der hospitalisierten Patienten ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [50].

Ein Großteil der Patienten, die Risikofaktoren für einen schweren Verlauf ihrer SARS-CoV-2-Infektion aufweisen, erkrankt nicht schwer und muss entsprechend nicht hospitalisiert werden.

Um die auf Basis der Hospitalisierungsrate ermittelte Anzahl der Patienten mit COVID-19 und einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf in Relation zur Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation zu setzen, werden Daten aus der Studie GS-US-540-9012 und den bei der EMA veröffentlichten Daten zu den Studien zu Molnupiravir und Nirmatrelvir/Ritonavir herangezogen. Diese Studien wurden in dem hier relevanten Anwendungsgebiet durchgeführt (Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln). In den jeweiligen Placebo-Armen wurden 6,4% (GS-US-540-9012, siehe Modul 4A), 9,7% (Molnupiravir) [62] und 6,7% (Nirmatrelvir/Ritonavir) [63] der Patienten hospitalisiert und in der Folge wird im Mittel von 7,6% der SARS-CoV-2-infizierten Patienten mit Risikofaktoren ausgegangen, die im Verlauf ihrer COVID-19 hospitalisiert werden mussten [50]. Die auf Basis der Hospitalisierungsraten ermittelte Anzahl Patienten entspricht somit einem Anteil von 7,6% der Patienten in der Zielpopulation.

Im Folgenden wird von einem Anteil an gesetzlich krankenversicherten Personen von 87,9% ausgegangen (Basis: 73.274.000 gesetzlich Krankenversicherte [64] bei einer Bevölkerungszahl von 83.400.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2020 [65]).

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

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

Geschätzte Zielpopulation (1. Januar 2022-31. Dezember 2022)	
Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 ^a (0,5-3%)	23.844-143.061
Davon anteilig Patienten mit Risikofaktoren (79%)	18.836-113.018
Patienten mit Risikofaktoren, die diagnostiziert werden ^b	247.847-1.487.081
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (87,9%)	217.755-1.306.528
^a : Basierend auf der Schätzung der Neuinfektionen pro Monat für den Zeitraum von 1. Januar 2022-31. Dezember 2022 [50]. ^b : Annahme: 7,6% der Patienten mit Risikofaktoren, respektive der Zielpopulation werden hospitalisiert [50]. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung	

In Anbetracht der Unsicherheiten der jeweiligen Annäherungen an die Ermittlung der Zielpopulation stellen die Zahlen grundsätzlich eine Momentaufnahme dar und können sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung darstellen. Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die Hospitalisierungsrate, die sich je nach aktuellem Infektionsgeschehen entsprechend ändert.

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	Zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Beträchtlich	217.755-1.306.528
a: Basierend auf der Schätzung der Neuinfektionen pro Monat für den Zeitraum von 1. Januar 2022-31. Dezember 2022 [50]. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019 ,GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, 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. Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, können gemäß Zulassung eine Therapie mit RDV beginnen (siehe Abschnitt 3.2.4). Somit wird für alle Patienten in der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-6) ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht.

Wie bereits beschrieben können die getroffenen Annahmen sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen. Einerseits kann davon ausgegangen werden, dass es in Anbetracht der verfügbaren Impfstoffe und den entsprechend zu erwartenden Neuimpfungen (auch bereits für Kinder ab einem Alter von 5 Jahren mit dem Impfstoff von BioNTech) inklusive den laufenden Auffrischungsimpfungen und der erneuten kontaktreduzierenden Maßnahmen seit dem 28. Dezember 2021 sowie der Impfpflicht für Gesundheits- und Pflegepersonal (und perspektivisch gegebenenfalls generellen Impfpflicht) zu einer anhaltenden Reduzierung der Neuinfektionszahlen kommt. Im Hinblick auf die Impfung wird davon ausgegangen, dass es durch den kürzlich zugelassenen Impfstoff Nuvaxovid zu einer erhöhten Zahl an Erstimpfungen bei Erwachsenen kommen wird. Andererseits kann der Einfluss der Omikron-Variante (oder eventuell weiterer auftretender Virus-Varianten) auf die Neuinfektionszahlen zum jetzigen Zeitpunkt nicht eingeschätzt werden, da noch nicht genügend Informationen zur Wirksamkeit

der Impfstoffe gegen die Omikron-Variante oder für eine abschließende Bewertung der Schwere der Erkrankungen durch die Omikron-Variante vorliegen [12], aber es wird davon ausgegangen, dass die erneuten kontaktreduzierenden Maßnahmen ihre Ausbreitung verlangsamen.

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 zur 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 zur COVID-19 wurden so aktuell wie möglich gehalten. 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. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 26. November 2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText3 (aufgerufen am: 4. Januar 2022).
- [2] Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. Stand: 23. Dezember 2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html (aufgerufen am: 4. Januar 2022).
- [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.
- [6] Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 5. Januar 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html (aufgerufen am: 7. Januar 2022).
- [7] AstraZeneca AB. Produktinformation Vaxzevria Injektionssuspension COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]). Stand: November 2021.
- [8] BioNTech Manufacturing GmbH. Produktinformation: Comirnaty Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion. COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert). Stand der Information: Dezember 2021.
- [9] Janssen-Cilag International NV. Produktinformation COVID-19 Vaccine Janssen Injektionssuspension. COVID-19-Impfstoff (Ad26.COV2-S [rekombinant]). Stand der Information: Dezember 2021.
- [10] Moderna Biotech Spain SL. Produktinformation Spikevax Injektionsdispersion. COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert). Stand der Information: Dezember 2021.
- [11] European Medicines Agency. Preliminary data indicate COVID-19 vaccines remain effective against severe disease and hospitalisation caused by the Omicron variant. 11. Januar 2022. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/preliminary-data-indicate-covid-19-vaccines-remain-effective-against-severe-disease-hospitalisation> (aufgerufen am: 13. Januar 2022).
- [12] Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 6. Januar 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
- [13] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2/2022. Mitteilung der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 16. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. 21. Dezember 2021.
- [14] Novavax CZ a.s. Produktinformation Nuvaxovid dispersion for injection. COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted). Stand der Information: Dezember 2021.

- [15] Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 11. Januar 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
- [16] 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 Aug 20;182(4):812-27 e19.
- [17] Robert Koch-Institut. Übersicht zu besorgniserregenden SARS-CoV-2-Virusvarianten (VOC). Stand: 30. Dezember 2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virusvariante.html (aufgerufen am: 4. Januar 2022).
- [18] Sheward DJ, Kim C, Ehling RA, Pankow A, Dopico XC, Martin D, et al. Variable loss of antibody potency against SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron). *bioRxiv*. 2021:2021.12.19.473354.
- [19] Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. *medRxiv*. 2021:2021.12.07.21267432.
- [20] Gallais F, Velay A, Wendling M-J, Nazon C, Partisani M, Sibilia J, et al. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces Cellular Immune Response without Seroconversion. *medRxiv*. 2020.
- [21] 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: 8. Dezember 2021.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Robert Koch-Institut. COVID-19: Entlassungskriterien aus der Isolierung. Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte. Stand: 18. Mai 2021.
- [25] Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 5. Oktober 2021.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Center for Disease Control and Prevention. Healthcare Workers. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 16. Februar 2021.
- [30] 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: 17.12.2021).
- [31] 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? 27. Juli 2020.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [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. Wann könnte die Einleitung einer antiviralen Therapie gerechtfertigt werden? 27. Juli 2020.
- [35] Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie*. 2016 Mar;70(3):151-200.
- [36] 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).
- [37] Koudelka M. Atmung und Sauerstoffmangel. 2020. URL: <https://www.minimed.at/medizinische-themen/lunge/atmung-sauerstoffmangel/> (aufgerufen am: 25.02.2021).
- [38] Wiesner O, Busch M, David S. Therapie schwerer COVID-19-Verläufe in der Intensivmedizin. *Internist* (Berl). 2020 Aug;61(8):804-12.
- [39] 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).
- [40] 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.
- [41] Robert Koch-Institut. Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Intensivmedizin Infektiologie Notfallmedizin). Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante. Stand: 6. Januar 2022.
- [42] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2021.
- [43] 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.
- [44] 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 Jun 25;181(7):1489-501 e15.

- [45] Robert Koch-Institut. Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Intensivmedizin Infektiologie Notfallmedizin). Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut. Stand: 7. Januar 2022.
- [46] Robert Koch-Institut. Falldefinition Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2), Stand: 23. Dezember 2020.
- [47] Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 11.09.2020 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2020.
- [48] 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.
- [49] Robert Koch-Institut. DIVI-Intensivregister Tagesreport. Stand: 10. Januar 2022.
- [50] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation und Kostenberechnung. 2022.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Lauer-Taxe® online 4.0. Veklury 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 1. Januar 2022.
- [54] Recovery Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* (London, England). 2020 Oct 24;396(10259):1345-52.
- [55] Recovery Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* (London, England). 2021 May 29;397(10289):2049-59.
- [56] Recovery Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* (London, England). 2021 Feb 13;397(10274):605-12.
- [57] Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
- [58] Recovery Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-40.
- [59] Recovery Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021:2021.06.15.21258542.
- [60] 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.
- [61] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – 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. Clinical Study Report (Part A Final Analysis). GS-US-540-5774. 2021.

- [62] European Medicines Agency. EMA reviewing new data on effectiveness of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19. 14. Dezember 2021. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-new-data-effectiveness-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19> (aufgerufen am: 11. Januar 2022).
- [63] European Medicines Agency. EMA issues advice on use of Paxlovid (PF-07321332 and ritonavir) for the treatment of COVID-19: rolling review starts in parallel. 16. Dezember 2021. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-paxlovid-pf-07321332-ritonavir-treatment-covid-19-rolling-review-starts> (aufgerufen am: 11. Januar 2022).
- [64] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF21 Bund. Stand: Juli 2021.
- [65] Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2020 für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2). 2021. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!y=2020&a=12,100&v=2&o=2020v2&g> (aufgerufen am: 22.12.2021).

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, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	i.v. Infusion über 30-120 min	1	3 Tage
Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Patientenindividuell unterschiedlich		
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.				
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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. Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist [1]. Ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie wird davon ausgegangen, dass RDV im deutschen Versorgungskontext tatsächlich auch weiterhin ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär eingesetzt werden wird. Aufgrund der Behandlungsdauer von drei Tagen mit der Notwendigkeit medizinischer Überwachung wird unter vorgegebenen Bedingungen vorrangig von einer stationären Therapie ausgegangen. Entsprechend ist RDV weiterhin nur als Klinikprodukt verfügbar [2], eine Distribution über Großhandel und nicht-krankenhausversorgende Apotheken erfolgt nicht.

Gemäß Fachinformation steht RDV als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder als Konzentrat³ 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 drei Tage [1].

Reinfektionen werden selten berichtet [3]. Ebenfalls unklar ist bislang die Dauer einer möglichen Immunität nach der Impfung, allerdings sprechen bisherige Analysen für ein mögliches Nachlassen der Schutzwirkung über die Zeit und gleichzeitig für den positiven Effekt der Auffrischungsimpfung [4]. Unabhängig davon wird davon ausgegangen, dass, sollte

³ Das Konzentrat wird hier der Vollständigkeit halber mit aufgeführt, die Zulassung wurde zwischenzeitlich zurückgezogen.

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.

Aktuell kann keine eindeutige Therapieempfehlung für Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, getroffen werden – für die erst kürzlich zugelassenen monoklonalen Antikörper Regdanvimab, Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab liegt noch keine Nutzenbewertung durch den G-BA vor. Diese Therapien werden in der relevanten Patientenpopulation als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen; dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei neuen Produkten, deren patientenrelevanter Nutzen erst kürzlich oder noch nicht bewertet wurde [5]. Auch in den hier relevanten Leitlinien findet sich keine bevorzugte Empfehlung für den Einsatz monoklonaler Antikörper (oder anderer Substanzen) [6, 7], die deren Festlegung als zVT rechtfertigen könnten – ganz im Gegenteil finden sich in den Leitlinien Empfehlungen für unterschiedliche Substanzklassen, respektive unterschiedliche Wirkansätze, so dass die Therapie patientenindividuell, also entsprechend der Maßgabe des Arztes durchgeführt werden sollte. Im Hinblick auf die monoklonalen Antikörper kommt der potentiell vollständige oder zumindest teilweise Verlust der Neutralisationskapazität der Antikörper bei der sich auch in Deutschland rasant ausbreitenden Omikron-Variante, die eine teilweise substantielle Resistenz gegenüber den derzeit verfügbaren Antikörpern aufweist [8, 9], erschwerend hinzu, wodurch deren Einsatz bei einer zunehmenden Zahl von mit Omikron-infizierten Patienten nicht als zweckmäßig anzusehen ist.

Die Wirkstoffe Molnupiravir und Nirmatrelvir/Ritonavir befinden sich aktuell im Zulassungsverfahren bei der EMA, sind aber für das vorliegende Anwendungsgebiet noch nicht zugelassen (Stand: 10. Januar 2022). Auch der JAK-Inhibitor Baricitinib, der bereits in den Leitlinien aufgeführt und für bestimmte Patienten empfohlen wird, befindet sich zwar aktuell im Zulassungsverfahren, besitzt aber ebenfalls keine Zulassung für das relevante Anwendungsgebiet. Selbst bei einer in Kürze erfolgenden Zulassung gilt entsprechend wie für die monoklonalen Antikörper auch für diese Wirkstoffe, dass sie in der relevanten Patientenpopulation als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen werden.

In Analogie wird die vom G-BA für das erste Verfahren zu RDV (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-665) festgelegte zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe auch für das vorliegende Verfahren herangezogen [10]. Des Weiteren stehen bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 im vorliegenden Anwendungsgebiet supportive Maßnahmen zur Verfügung.

Da auch Patienten unter RDV-Behandlung unterstützende symptomatische Therapien bekommen können, 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, die keine zusätzliche	i.v. Infusion über 30-120 min	3 Tage
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Patientenindividuell unterschiedlich	

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.

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

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, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	3 Tage	Initialdosis: 200 mg Erhaltungsdosis: 100 mg	400 mg (4 Einzeldosen à 100 mg)
Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Patientenindividuell unterschiedlich		
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, 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 Erwachsene ist eine Initialdosis von 200 mg RDV an Tag 1, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg RDV einmal täglich ab Tag 2 als intravenöse (i.v.) Infusion.

Bei einer Gesamtbehandlungsdauer von drei Tagen werden insgesamt 400 mg RDV, respektive vier Einzeldosen zu 100 mg benötigt [1].

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 ärztlicher Maßgabe	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.

Wie beschrieben darf RDV ausschließlich in Einrichtungen angewendet werden darf, in denen die Patienten überwacht werden können [1]. Ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie wird davon ausgegangen, dass RDV im deutschen Versorgungskontext tatsächlich auch weiterhin ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär eingesetzt werden wird. Aufgrund der Behandlungsdauer von drei Tagen mit der Notwendigkeit medizinischer Überwachung wird unter vorgegebenen Bedingungen vorrangig von einer stationären Therapie ausgegangen.

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 [11]. Der Preis für eine Flasche RDV beträgt 460,00 €. Zuzüglich 19% Mehrwertsteuer ergeben sich GKV-Kosten von 547,40 € [12].

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, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	keine	-	-
Therapie nach ärztlicher Maßgabe		keine	-	-
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, 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 ärztlicher Maßgabe 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 (teil-)stationären Bereich von Kliniken eingesetzt, die eine Überwachung der Patienten ermöglichen, 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, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Keine	0,00 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Keine	0,00 €
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, 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. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten 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 €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
RDV	Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	2.189,60 €	0,00 €	0,00 €	2.189,60 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Patienten-individuell unterschiedlich	0,00 €	0,00 €	Patienten-individuell unterschiedlich
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, 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.

Die Patienten sind während der Behandlung mit RDV zu überwachen. Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist [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 GS-US-540-9012 wurden unter RDV 6/279 (2,2%) und unter Placebo 14/283 (4,9%) Therapieabbrüche berichtet.

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.

Im Hinblick auf den Einsatz von RDV ist zu beachten, dass die Patienten während der Behandlung mit RDV überwacht werden müssen. Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden und die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist. Ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie wird davon ausgegangen, dass RDV im deutschen Versorgungskontext tatsächlich auch weiterhin ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär eingesetzt werden wird. Aufgrund der Behandlungsdauer von drei Tagen mit der Notwendigkeit medizinischer Überwachung wird unter vorgegebenen Bedingungen vorrangig von einer stationären Therapie ausgegangen. Es wird daher davon ausgegangen, dass von der ermittelten Zielpopulation entsprechend nur die Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID 19-Verlauf haben und die aufgrund ihrer SARS-CoV 2-Infektion hospitalisiert werden, im vorliegenden Anwendungsgebiet mit RDV behandelt werden. Dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass sich aktuell die antiviralen Wirkstoffe Molnupiravir und Nirmatrelvir/Ritonavir im Zulassungsverfahren der EMA befinden (Stand: 10. Januar 2022), für die auch bereits Therapieempfehlungen der EMA vorliegen. Beide Wirkstoffe sind im hier relevanten Anwendungsgebiet von RDV vorgesehen: Für die Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Diese Wirkstoffe liegen als Kapsel, respektive Tablette vor und können somit bereits sehr frühzeitig in der häuslichen Umgebung der Patienten zum Einsatz kommen. Des Weiteren ist mit der zeitnahen Verfügbarkeit des zugelassenen und auch gegen die Omikron-Variante wirksamen Antikörpers Sotrovimab in Deutschland zu rechnen – wie alle Antikörper wird auch Sotrovimab einmalig gegeben und ermöglicht somit eine im Vergleich zu RDV komfortablere und einfachere Applikationsform.

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. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2021.
- [2] Lauer-Taxe® online 4.0. Veklury 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 1. Januar 2022.
- [3] Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 26. November 2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText3 (aufgerufen am: 4. Januar 2022).
- [4] Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 6. Januar 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-110. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren. 27. Juli 2021.
- [6] 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: 8. Dezember 2021.

- [7] Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 5. Oktober 2021.
- [8] Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. medRxiv. 2021:2021.12.07.21267432.
- [9] Sheward DJ, Kim C, Ehling RA, Pankow A, Dopico XC, Martin D, et al. Variable loss of antibody potency against SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron). bioRxiv. 2021:2021.12.19.473354.
- [10] 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.
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceftolozan/Tazobactam (akute Pyelonephritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 940. 29. Juni 2020.
- [12] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation und Kostenberechnung. 2022.

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)

Die Patienten sind während der Behandlung mit RDV zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von RDV für Erwachsene und Jugendliche (im Alter von 12 bis unter 18 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.

Dauer der Behandlung

Erwachsene und jugendliche Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn):

- Die gesamte Behandlungsdauer sollte mindestens 5 Tage und nicht mehr als 10 Tage betragen.

Erwachsene Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln:

- Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden.
- Die gesamte Behandlungsdauer sollte 3 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 von 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 und einem Gewicht < 40 kg wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Immungeschwächte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei immungeschwächten Patienten wurde bisher nicht untersucht. Es liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

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

Nicht als intramuskuläre Injektion anwenden.

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

Tabelle 3-17: Empfohlene Infusionsrate 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 infusionsbedingter und anaphylaktischer 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. Patienten sind während und nach der Anwendung von RDV klinisch angemessen auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen. Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten nach der Verabreichung gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. 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 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.

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 gezeigt haben, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der Fachinformation).

Immungeschwächte Patienten

Es ist nicht klar, ob die Behandlungsdauer von 3 Tagen ausreicht, um das Virus in immungeschwächten Patienten mit andauernder Virenfreisetzung zu neutralisieren. Es besteht ein mögliches Risiko einer Resistenzentwicklung. Es liegen nur begrenzt Daten vor.

Baseline-Serostatus

Zurzeit sind keine Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von RDV in Bezug auf den Serostatus zu Therapiebeginn verfügbar.

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).

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 Stoffwechselenzyme 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 moderater 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 von 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 es kann aber 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 Maßnahmen zur Risikominimierung: • Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2 • Patienteninformation Abschnitt 2
Sicherheit von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 • Patienteninformation Abschnitt 2
Sicherheit von schwangeren und stillenden Frauen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • 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 2021.
- [2] Gilead Sciences Ireland UC. EU Risk Management Plan for Remdesivir. 2021.

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 Anwendung	„Die Patienten sind während der Behandlung mit Remdesivir zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).“ „Ambulant mit Remdesivir behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2) „Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit Remdesivir durchgeführt. Das Gesamtpotential für Wechselwirkungen ist derzeit unbekannt; Patienten sollten während des Zeitraums der Anwendung von Remdesivir sorgfältig überwacht werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.5)	Ja

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)
2.	Überwachung der Leberwerte	„Ein Anstieg der Transaminasen wurde in den klinischen Studien zu Remdesivir bei gesunden Probanden und 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.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	Ja
3.	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.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Ja
4.	Überwachung der Prothrombinzeit	„Wenn klinisch erforderlich sollte die Prothrombinzeit während der Behandlung mit Remdesivir überwacht werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.8)	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 2021 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 2022 (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. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2021.