

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)

Roche Pharma AG

Modul 3 B

Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

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

Stand: 14.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	76
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	77
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über die aktuell als besorgniserregende Varianten eingestuft SARS-CoV-2-Varianten – VOC (Variant of Concern) [13; 14].....	15
Tabelle 3-2: Zielpopulation im Anwendungsgebiet inklusive Unsicherheitspanne	30
Tabelle 3-3 Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2023 bis 2027	30
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	31
Tabelle 3-5: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	57
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	58
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in).....	59
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in).....	60
Tabelle 3-14: Empfohlene Anweisungen zur Verdünnung von Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) als intravenöse Infusion.....	66
Tabelle 3-15: Zubereitung von Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) zur subkutanen Injektion.....	67
Tabelle 3-16: Angaben zu Maßnahmen zur Risikominimierung	75
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung eines SARS-CoV-2-Viruspartikels	13
Abbildung 3-2: Prozentuale Anteile der VOC und VOI bezogen auf die Genomsequenzen aus der Stichprobe des RKI, absteigend sortiert nach Anteil. Die Abbildung zeigt auch Varianten, die deeskaliert wurden und damit nicht mehr als VOI gelten. (Stand der Information: 03.03.2022) [58]	17
Abbildung 3-3: Klinischer Verlauf von COVID-19 adaptiert nach Siddiqi & Mehra <i>et al.</i> [91]	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-2	Angiotensin-Converting Enzyme 2 (Angiotensin-konvertierendes Enzym 2)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARDS	Akutes Respiratorisches Distress-Syndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COVID-19	Coronavirus Disease-19 (Coronavirus-2019-Erkrankung)
COVID-PR	COVID-19 International Drug Pregnancy Registry
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation (Extrakorporale Membranoxygenierung)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
E-Protein	Envelope-Protein (Hüllprotein)
EU	Europäische Union
FiO ₂	Fraction of inspired Oxygen (Inspiratorische Sauerstofffraktion)

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HCoV	Humane Coronaviren
HFNC	High Flow Nasal Cannula (High-Flow-Sauerstofftherapie)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgG1	Immunglobulin-G1
IU	International Unit (Internationale Einheit)
JAK	Januskinase
KW	Kalenderwoche
MAKV	Monoklonale-Antikörper-Verordnung
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (Multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern)
M-Protein	Membranglykoprotein
mRNA	Messenger-RNA
NC	Nucleocapsid (Nukleokapsid)
NIH	National Institute of Health
NIV	Non-Invasive Ventilation (Nicht-invasive Beatmung)
N-Protein	Nukleokapsidprotein
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PaO ₂	Arterial Oxygen Partial Pressure (Arterieller Sauerstoffpartialdruck)
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PE	Polyethylen
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid

Abkürzung	Bedeutung
RBD	Rezeptor-Bindedomäne
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)
SARS-CoV(-1)	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Type 1) (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus [Typ 1])
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2)
SGB	Sozialgesetzbuch
SpO ₂	Pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
S-Protein	Spike-Protein
STAKOB	Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger
STIKO	Ständige Impfkommission
TMPRSS2	Transmembrane Protease, Serine Subtype 2 (Transmembrane Serinprotease 2)
VOC	Variant of Concern (Besorgniserregende Virusvariante)
VOI	Variant of Interest (Unter Beobachtung stehende Virusvariante)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
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.

Das Anwendungsgebiet von Casirivimab/Imdevimab, auf das sich dieses Modul bezieht, lautet:

„Ronapreve[®] wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19, Coronavirus Disease 2019) 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“ [1].

Ronapreve[®] sollte grundsätzlich in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden [2; 3]. Weiterhin sind laut Fachinformation bei der Entscheidung über den Einsatz von Ronapreve[®] die Erkenntnisse und Informationen über die Aktivität von Ronapreve[®] gegen besorgniserregende Virusvarianten, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, zu berücksichtigen [1; 4].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Casirivimab/Imdevimab im oben genannten Anwendungsgebiet ist: 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 nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 08.07.2021 mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (G-BA Beratungsanforderung 2021-B-126) [5]. Der G-BA hat folgende ZVT für die ambulante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit COVID-19-Erkrankung ab 12 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg festgelegt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

„Als Therapie nach Maßgabe des Arztes wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten:innenindividuell optimierte Behandlung der COVID-19 Erkrankung gewährleistet.“ [5]

In den weiteren Ausführungen zur ZVT stellt der G-BA fest, dass in der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere und, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir) als auch nicht-

medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen sind [5].

Der Festlegung der ZVT wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Neben der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs beim G-BA werden die Fachinformation von Casirivimab/Imdevimab, sowie Informationen des Robert Koch-Instituts (RKI) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) herangezogen [1; 3-6].

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. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
2. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante* (Stand: 06.01.2022) [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].
3. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2022. *Information für Angehörige aus Gesundheitsberufen. Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) 120 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung. Stark verminderte Neutralisierungseigenschaften des Volllängen Spike-Proteins der*

- Omikron-Variante durch die Antikörperkombination Casivimab/Imdevimab.* [Online]. Verfügbar unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/ronapreve-neutralisationsdaten-omikron.pdf?__blob=publicationFile&v=9 [Zugriff am 11.03.2022].
4. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-126 Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung von COVID-19.
 6. Robert Koch-Institut (RKI) 2020. *Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2)* (Stand: 23.12.2020) [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Falldefinition.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].

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.

Beschreibung der Erkrankung

Vorbemerkungen

Im Dezember 2019 gab es erste Berichte aus Wuhan in China über zahlreiche Fälle einer neuartigen respiratorischen Erkrankung mit sehr schweren Verläufen. Eine erste Meldung an die Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) erfolgte am 31.12.2019. In der Folge wurde ein neues Virus, „SARS-CoV-2“ (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2), als Erreger identifiziert und der Erkrankung durch die WHO der Name „Coronavirus Disease-19“ (COVID-19) gegeben. Die Erkrankung breitete sich rasch weltweit aus, so dass die WHO am 30.01.2020 den Ausbruch zunächst zum „public health emergency“ und am 11.03.2020 zur Pandemie erklärte. Bis heute gibt es weltweit 446,6 Millionen bestätigte Fälle mit 6,00 Millionen Todesfällen (Stand der Information: 07.03.2022) [1].

Erreger

Der Erreger von COVID-19 ist SARS-CoV-2, ein im Januar 2020 neu identifiziertes Coronavirus, das zur Familie der Coronaviridae mit der Unterfamilie Orthocoronavirinae und zum Genus Betacoronaviren gehört [2]. Neben SARS-CoV-2 zählen auch MERS (Middle East Respiratory Syndrome) und SARS-CoV(-1) (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus [Type 1]) zu den Betacoronaviren.

Coronaviren sind weit verbreitet und kommen sowohl beim Menschen als auch bei Säugetieren und Vögeln vor. Sie können respiratorische, gastrointestinale und neurologische Erkrankungen auslösen.

Lange ging man davon aus, dass Coronaviren beim Menschen lediglich vergleichsweise harmlose Erkrankungen der oberen Atemwege auslösen können. So sind die im Menschen endemisch zirkulierenden humanen Coronaviren CoV-229E (HCoV-229E), HCoV-NL63, HCoV-OC43 und HCoV-HKU1 für etwa 10–30 % der gewöhnlichen Erkältungsfälle verantwortlich [3]. In den letzten 20 Jahren traten erstmals neue hochpathogene Coronaviren in der humanen Population auf, die schwere respiratorische Erkrankungen auslösen – im

Jahre 2002 SARS-CoV(-1) und im Jahre 2012 MERS. Sowohl bei SARS-CoV(-1) und MERS als auch SARS-CoV-2 handelt es sich um Zoonosen mit nachgewiesenen bzw. diskutierten Ursprüngen in Fledermäusen bzw. Kamelen [4].

Das Auftreten eines weiteren Coronavirus in Form von SARS-CoV-2 zeigt erneut das hohe zoonotische Potenzial, das von Coronaviren ausgeht. Treibend sind hierbei vor allem die hohe Frequenz der homologen Ribonukleinsäure (RNA, Ribonucleic Acid)-Rekombination und das große RNA-Genom der Coronaviren, so dass auch zukünftig mit weiteren lokalen oder weltweiten Ausbrüchen neuer Coronaviren zu rechnen ist.

Coronaviren sind behüllte Viren mit einzelsträngigem RNA-Genom in Plusstrangorientierung. Die Viruspartikel weisen einen Durchmesser von ca. 60–140 nm auf. In der Membranhülle sitzen Oberflächenproteine (Spike-Proteine, S-Proteine), die ca. 20–25 nm lang sind und den Viren ihr im Elektronenmikroskop sichtbares und namensgebendes strahlenkranzförmiges Bild verleihen [5]. Das RNA-Genom gehört zu den größten unter den RNA-Viren und umfasst 30 Kilobasen. Es kodiert für die Nichtstrukturproteine, welche die RNA-abhängige RNA-Polymerase bilden, und für die Strukturproteine S (Spike), E (Envelope = Hülle), M (Membranglykoprotein) und N (Nukleokapsid). Das N-Protein assoziiert mit dem RNA-Genom und bildet so das Nukleokapsid. Dieses wird von der Virusmembran umhüllt, in der die S-, E- und M-Proteine eingelagert sind (siehe Abbildung 3-1) [6].

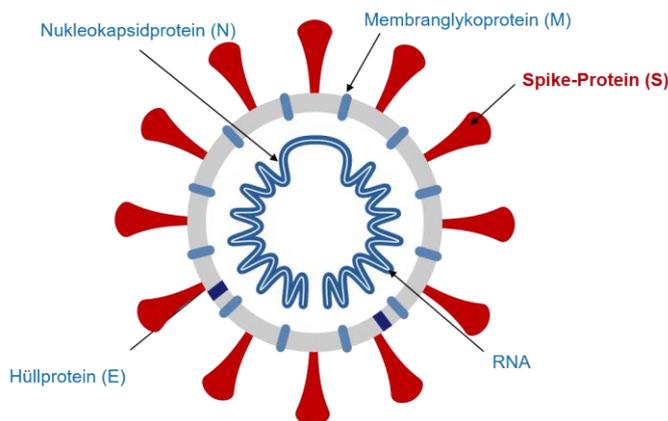


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung eines SARS-CoV-2-Viruspartikels

Das S-Protein vermittelt den Eintritt in die Wirtszelle. Es besteht aus zwei Untereinheiten, der S1-Untereinheit, welche die RBD (Rezeptor-Bindedomäne) enthält und die Bindung an den zellulären Rezeptor ACE-2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) vermittelt, und die S2-Untereinheit, welche die Fusion von Virushülle und Zellmembran vermittelt. SARS-CoV-2 nutzt als zellulären Rezeptor ACE-2. Der Zelleintritt wird zusätzlich durch die zelluläre Protease TMPRSS2 (Transmembrane Protease, Serine Subtype 2) und weitere Proteasen ermöglicht [7]. Die Koexpression von ACE-2 und TMPRSS2 ist besonders im Nasenepithel hoch, was die effiziente Vermehrung in den oberen Atemwegen erklärt [8]. Der ACE-2-Rezeptor wird neben dem Respirationstrakt auch im Darm, in Gefäßzellen, in der Niere, im Herzmuskel und in anderen Organen hoch exprimiert [9-11]. Daher ist eine Infektion mit

SARS-CoV-2 nicht nur auf das respiratorische System begrenzt, sondern äußert sich auch in extrapulmonalen Manifestationen.

Virusvarianten

Seit der Übertragung von SARS-CoV-2 auf den Menschen hat das Virus eine Evolution durchgemacht und verschiedene Punktmutationen erworben. Diese Mutationen können sich potenziell auf die Eigenschaften des Virus auswirken und die Übertragbarkeit, Virulenz und/oder Immunogenität beeinflussen. Die Virusvarianten werden unter anderem durch die WHO beobachtet. Die WHO klassifiziert SARS-CoV-2-Varianten als unter Beobachtung stehende Varianten (VOI, Variant of Interest) oder als besorgniserregende Virusvarianten (VOC, Variant of Concern). Die VOI weisen gemäß WHO-Definition Phänotypänderungen bzw. Mutationen auf, die sich vermutlich auf den Phänotyp auswirken, mehrere Fälle/Cluster verursacht haben können bzw. in verschiedenen Ländern aufgetreten sind oder anderweitig durch die WHO als VOI bewertet wurden [12]. Dahingegen sind die VOC Virusvarianten, bei denen nachgewiesen wurde, dass sie mit einer Erhöhung der Übertragbarkeit oder nachteiligen Veränderung der COVID-19-Epidemiologie, einer Zunahme der Virulenz, einer Veränderung des klinischen Krankheitsbildes oder einer Verminderung der Wirksamkeit von Gegenmaßnahmen assoziiert sind, welche die Wirksamkeit von Diagnostika, Impfstoffen und Therapeutika negativ beeinflussen oder von der WHO anderweitig als VOC bewertet wurden [12].

Aktuell (Stand der Information: 07.03.2022) werden fünf Virusvarianten als VOC von der WHO beobachtet und als Alpha- (B.1.1.7), Beta- (B.1.351), Gamma- (P.1), Delta- (B.1.617.2) und Omikron- (B.1.1.529) Varianten bezeichnet (vgl. Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Übersicht über die aktuell als besorgniserregende Varianten eingestuft SARS-CoV-2-Varianten – VOC (Variant of Concern) [13; 14]

Einstufung	Pangolin Bezeichnungen	WHO-Bezeichnungen	Alternative Bezeichner/ Klassifizierungen	Erstmalig nachgewiesen		Mutationen im Spike Protein
VOC	B.1.1.7	<i>Alpha</i>	VOC202012/01, GRY, 20I/S:501Y.V1	GB	Sep 2020	Δ69-70, Δ44, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H
VOC	B.1.351	<i>Beta</i>	VOC202012/02, GH/501Y.V2, 20H/S:501Y.V1	SA	Mai 2020	L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
VOC	P.1 alias B1.1.28.1	<i>Gamma</i>	VOC202001/02, GR/501Y.V3, 20J/S:501Y.V3	BRA	Nov 2020	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, T1027I, V1176F
VOC	B.1.617.2	<i>Delta</i>	VOC202104/01, G/452R. V3, 21A/S: 478K	Indien	Okt 2020	T19R, Δ157-158, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
VOC	B.1.1.529	<i>Omikron</i>	GRA, 21K,21L 21 M	SA	Nov 2021	A67V, Δ69-70, T95I, G142D, Δ143-145, Δ211, G339D, S371L, S373P, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, P681H
Quellen: PANGO Lineages und Robert Koch-Institut [13; 14] BRA: Brasilien; GB: Großbritannien; SA: Südafrika; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2); VOC: Variant of Concern (Besorgniserregende Virusvariante); WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)						

Für die Alpha-Variante (B.1.1.7) wurden eine erhöhte Rezeptor-Affinität für den Wirtszellrezeptor, erhöhte Reproduktionszahlen, eine erhöhte Fallsterblichkeit und eine prolongierte Virausscheidung beschrieben [15-19]. Die Alpha-Variante (B.1.1.7) hat sich seit Dezember 2020 ausgehend von Großbritannien weltweit ausgebreitet, wurde innerhalb weniger Wochen im Frühjahr 2021 in Deutschland zur vorherrschenden Virusvariante und hat sowohl Infektionszahlen der zweiten als auch der dritten Erkrankungswelle in Deutschland maßgeblich mitbeeinflusst [13]. Für die Beta-Variante (B.1.351), die erstmals in Südafrika auftrat, wird ebenfalls eine erhöhte Übertragbarkeit und Rezeptor-Affinität diskutiert. Zudem weist sie Polymorphismen/Mutationen auf, die mit einer verminderten Sensitivität gegenüber neutralisierenden Antikörpern in Verbindung gebracht werden, einhergehend mit einer verringerten Schutzwirkung von Impfstoffen und Durchbruch- oder Re-Infektionen. Diese Eigenschaften wurden auch für die Gamma-Variante (P.1) beschrieben [20; 21]. Die Delta-Variante (B.1.617.2), die erstmals im Oktober 2020 in Indien nachgewiesen wurde, breitete sich rasch weltweit aus und dominierte das Infektionsgeschehen. Auch in Deutschland konnte

sie sich rasch durchsetzen (Anteil von 99,4 % bezogen auf die Genomsequenzen der Stichproben des RKI seit Kalenderwoche, KW 34/2021) [22] (vgl. auch Abbildung 3-2). Sie trägt Mutationen, die mit einer höheren Infektiosität einhergehen und mit einer reduzierten Wirksamkeit der Immunantwort in Verbindung gebracht werden. So wurde eine geringere Schutzwirkung gegenüber einer symptomatischen Infektion mit der Delta-Variante im Vergleich zur Alpha-Variante nach zweimaliger Impfung mit einem COVID-19-messenger-RNA (mRNA)-Impfstoff in Studien gezeigt. [23].

Die SARS-CoV-2-Variante Omikron (B.1.1.529) wurde erstmals Ende November 2021 in Südafrika beschrieben und bereits früh durch die WHO als VOC klassifiziert [24]. Sie unterscheidet sich stark von den anderen bisherigen Virusvarianten durch eine ungewöhnlich hohe Anzahl an Mutationen, von denen 50 zu Aminosäureänderungen führen. Alleine etwa 32 Aminosäureänderungen finden sich im Spike-Protein, davon ca. 15 in der RBD [25-28]. Viele dieser Mutationen stehen u. a. im Zusammenhang mit einer Immunevasion und einer Erhöhung der Übertragbarkeit [29-32].

Die Omikron-Variante zeigt eine hohe Kontagiosität und hat sich rasant ausgebreitet [33]. Innerhalb weniger Wochen wurde sie zur dominierenden Variante in vielen Ländern der Welt [34]; gemäß Wochenbericht des RKI in Deutschland ab der KW 01/2022 [35]. Eine Rolle bei der erhöhten Übertragbarkeit könnte hierbei die effektivere Rezeptorbindung an ACE-2 [36] spielen und die Unabhängigkeit von TMPRSS2 beim Zelleintritt [37-39]. Dadurch scheint Omikron effektiver in den oberen Atemwegen und weniger effektiv in der Lunge zu replizieren und somit eine leichtere Übertragung möglich zu sein [40-42]. So findet eine etwa dreimal häufigere Übertragung innerhalb der Familien (Haushaltskontakte) von Omikron im Vergleich zu Delta statt [43; 44]. Zudem verursacht Omikron häufiger Reinfektionen und Durchbruchinfektionen im Vergleich zum Wildtyp bzw. anderen Virusvarianten. Der Impfschutz gegenüber Infektionen ist bei Omikron im Vergleich zu anderen Varianten reduziert, wobei der Schutz vor schweren Verläufen mit Hospitalisierungen besonders nach dreimaliger Impfung weiterhin besteht [45-48]. Neben der Reduktion der Schutzwirkung der Impfung wurde auch eine reduzierte Wirkung von therapeutisch eingesetzten monoklonalen Antikörpern festgestellt [49-51]. Passend dazu konnte gezeigt werden, dass Omikron ein neues Antigencluster bildet, wohingegen alle anderen VOC, die Omikron vorausgingen, zu einem gemeinsamen Antigencluster gehören [52].

Daten weisen außerdem darauf hin, dass die Inkubationszeit etwas geringer ist, als bei anderen SARS-CoV-2-Varianten (drei vs. fünf Tage im Median) [53; 54] und eine durch Omikron verursachte Erkrankung milder zu verlaufen und (im Vergleich zu Deltainfektionen) seltener zu Hospitalisierungen zu führen scheint, wobei die jeweiligen Impf-/Genesenraten bzw. das Durchschnittsalter der untersuchten Bevölkerung zu berücksichtigen sind [55-57].

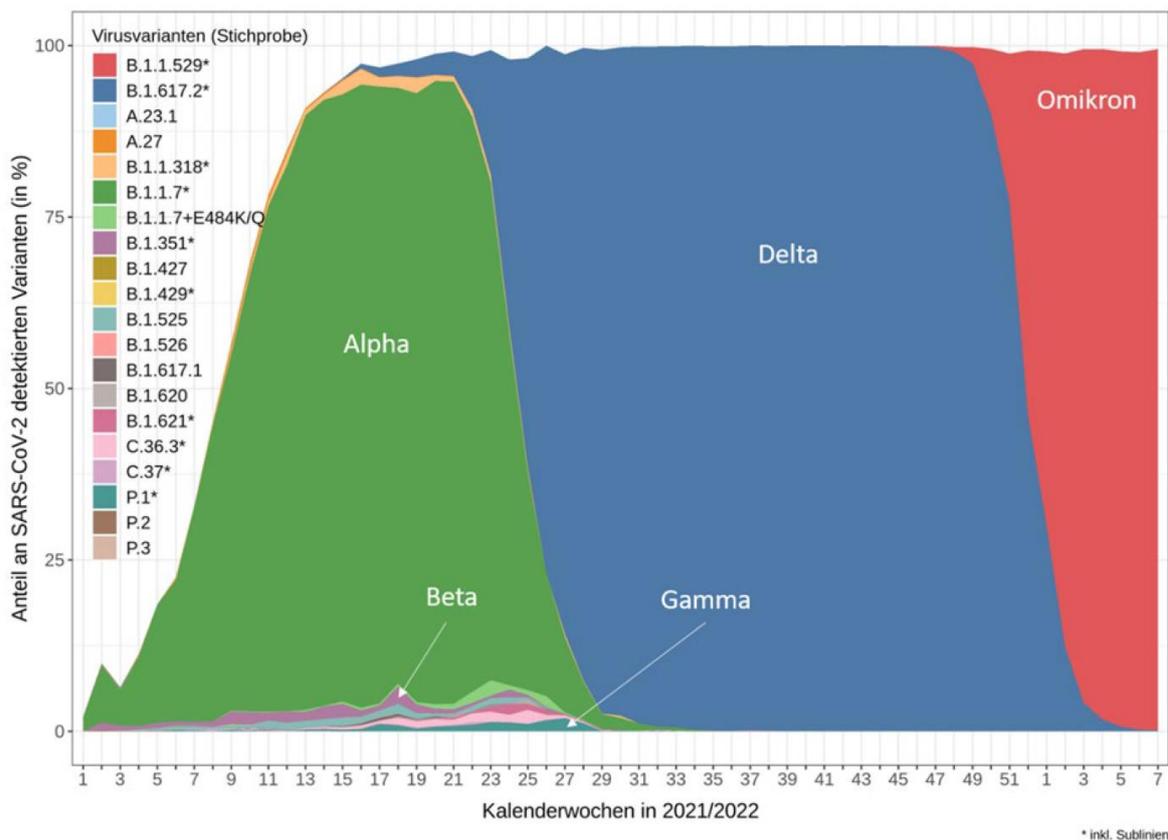


Abbildung 3-2: Prozentuale Anteile der VOC und VOI bezogen auf die Genomsequenzen aus der Stichprobe des RKI, absteigend sortiert nach Anteil. Die Abbildung zeigt auch Varianten, die deeskaliert wurden und damit nicht mehr als VOI gelten. (Stand der Information: 03.03.2022) [58]

Übertragungsweg

Die Hauptübertragung von SARS-CoV-2 erfolgt über die Aufnahme von virushaltigen Tröpfchen oder Aerosolen [59-61]. Das Risiko einer Infektion ist dabei von verschiedenen Umständen abhängig: Die Kontaktdauer mit einem Infizierten und der Abstand zueinander; aber auch die Größe der Partikel, der Aufenthaltsort (im Freien oder geschlossenen Räumen), die Umgebungstemperatur und die Luftfeuchtigkeit spielen eine große Rolle. So ist zum Beispiel ein längerer Kontakt mit einer infizierten Person über 15 Minuten in einem Umkreis von einem Meter mit einem höheren Übertragungsrisiko verbunden. Eine Übertragung als Schmierinfektion über kontaminierte Oberflächen ist ebenfalls möglich, scheint jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen [62; 63].

Die Inkubationszeit beträgt bis zu 14 Tagen, wobei die mittlere Inkubationszeit (Median) fünf bis sechs Tage beträgt [64; 65]. Eine Übertragung von SARS-CoV-2 kann sowohl durch asymptomatisch als auch durch symptomatisch Infizierte erfolgen. Eine infizierte Person ist dabei bereits durchschnittlich zwei Tage vor Einsetzen möglicher Symptome infektiös. In der

Zeitspanne um den Symptombeginn herum ist dabei die Ansteckungsfähigkeit am größten [66; 67]. Die Kontagiosität nimmt über die Dauer der Erkrankung ab und besteht bei milder bis moderater Erkrankung ungefähr zehn Tage [68; 69]. Bei schweren Verläufen oder bei immunsupprimierten Patient:innen kann die Ansteckungsfähigkeit prolongiert sein und erheblich länger als zehn Tage nach Symptombeginn andauern [70; 71].

Erkrankung COVID-19/Klinische Symptomatik und Schweregrade

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann asymptomatisch verlaufen oder eine COVID-19-Erkrankung auslösen. Diese Erkrankung weist verschiedene Manifestationen auf und reicht von einer milden Erkrankung des oberen Respirationstraktes bis hin zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit akutem respiratorischem Versagen, Sepsis, Multiorganversagen und Tod. Eine Untersuchung mit 44672 COVID-19-Patient:innen in China zeigt, dass 81 % der Patient:innen milde bis moderate, 14 % schwere und 5 % kritische Manifestationen, definiert als respiratorisches Versagen, septischer Schock und/oder Multiorganversagen, hatten. In Deutschland wurden laut dem deutschen Meldesystem kumulativ 10 % der beim RKI registrierten Fälle hospitalisiert. Etwa ein Drittel der hospitalisierten Patient:innen wurde in den ersten beiden COVID-19-Wellen in Deutschland intensivmedizinisch behandelt [72; 73]. Auswertungen aus der ersten und zweiten COVID-19-Welle bzw. Auswertungen von Versicherungsdaten zeigen, dass zwischen 15 und 20 % der hospitalisierten Patient:innen in Deutschland beatmet werden mussten, wobei das mediane Alter dieser Patient:innen bei über 70 Jahren lag [73-75]. Die Mortalität im Krankenhaus lag bei 22 %, wobei sie bei Patient:innen ohne mechanische Beatmung niedriger war als bei Patient:innen mit mechanischer Beatmung (16 % vs. 53 %) [74]. Aktuell gibt das DIVI (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin)-Intensivregister an, dass von den intensivmedizinisch betreuten Patient:innen 43 % invasiv beatmet werden (Stand der Information: 07.03.2022) [76].

Die allgemeinen Symptome von COVID-19 sind eher unspezifisch und ähneln denen vieler anderer respiratorischer Infekte. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Fatigue und trockener Husten. Weitere Symptome sind Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns, Schnupfen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kurzatmigkeit und Halsschmerzen. Komplikationen von COVID-19 zeigen sich in verschiedenen Organsystemen, in denen sich SARS-CoV-2 vermehren kann [77]. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen beinhalten die Zytolyse, die durch direkte Schädigung der Wirtszellen durch das replizierende Virus ausgelöst wird, eine überschießende und dysregulierte Immunantwort, die einen Zytokinsturm auslöst [78], und eine Endothelschädigung, die mit einer Dysregulation des Renin-Angiotensin-Systems einhergehen und so bspw. thromboembolische Ereignisse auslösen kann [79; 80]. Als Komplikationen von COVID-19 wurden Pneumonien, die in ein beatmungspflichtiges Akutes Respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS) fortschreiten können [81], Thromboembolien, kardiovaskuläre Erkrankungen [82], akutes Nierenversagen [83], Hyperinflammationssyndrom, in dessen Folge es zum Multiorganversagen kommen kann, Superinfektionen und neurologische Erkrankungen wie SARS-CoV-2 assoziierte Enzephalopathien und Schlaganfälle [84] beschrieben [85; 86].

Darüber hinaus werden, sowohl nach schweren als auch nach milden Verläufen, lang anhaltende gesundheitliche Einschränkungen nach einer akuten COVID-19 beobachtet. Diese

werden als Long-COVID (langanhaltende Symptome oder Beschwerden > vier bis 12 Wochen nach der akuten Erkrankung) oder Post-COVID (Symptome oder Beschwerden > 12 Wochen nach der akuten Erkrankung) bezeichnet [87]. Die WHO hat erstmals im Oktober 2021 eine vorläufige klinische Definition publiziert: Gemäß dieser ist eine Post-COVID-19-Erkrankung als Auftreten von Symptomen, i. d. R. drei Monate nach Auftreten von COVID-19, die mindestens zwei Monate andauern und nicht anderweitig erklärbar sind, definiert. Diese Symptome umfassen Erschöpfung, Kurzatmigkeit, kognitive Fehlleistungen, Muskelschwäche und -schmerzen und weitere Symptome, die neu nach Genesung auftreten können oder die anfängliche Krankheit überdauern und sich im Allgemeinen auf den Tagesablauf auswirken [88]. Die Häufigkeit von Post-COVID wird in der Literatur mit 2 bis über 20 % je nach untersuchter Population sehr unterschiedlich angegeben [89; 90].

Der klinische Verlauf der COVID-19-Erkrankung lässt sich in drei Phasen einteilen. Die erste ist die virale Phase, in der sich das Virus vermehrt. Der/die Patient:in präsentiert sich häufig mit Fieber und Husten. Bereits gegen Ende dieser Phase nimmt die Virusreplikation deutlich ab. In der zweiten klinischen Phase (pulmonale Phase) nehmen Fieber, Hypoxämie und Pneumonie-ähnliche Symptome deutlich zu. Gegen Ende dieser Phase kann bei milden bis moderaten Verläufen in der Regel kein replikationsfähiges Virus mehr nachgewiesen werden. Bei einem Teil der Patient:innen kommt es zu einer Hyperinflammation, der dritten klinischen Phase, die auch bis zu einem ARDS führen kann. Diese deutliche klinische Verschlechterung, die den Eintritt in diese dritte Erkrankungsphase charakterisiert, tritt etwa 8–15 Tage nach Symptombeginn auf [91].

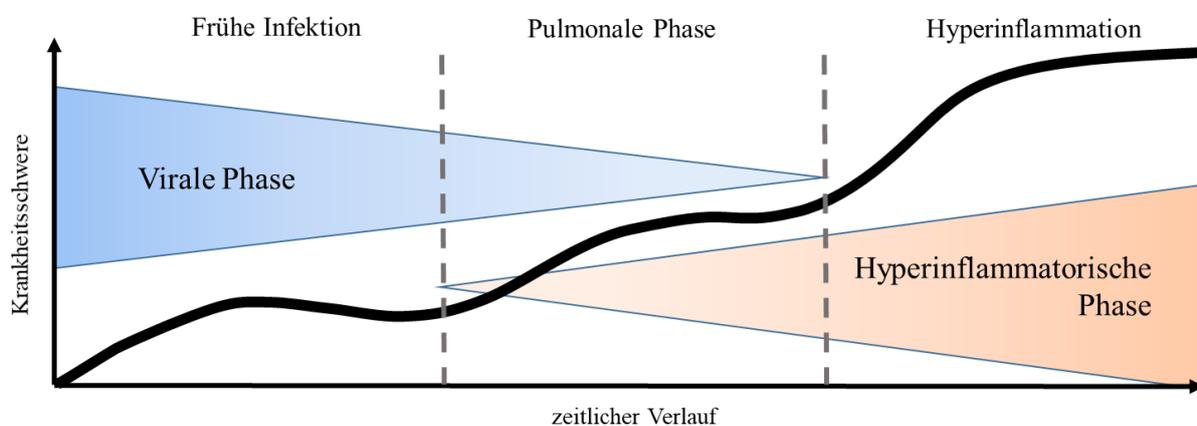


Abbildung 3-3: Klinischer Verlauf von COVID-19 adaptiert nach Siddiqi & Mehra *et al.* [91]

Weiterhin unterscheidet man verschiedene Schweregrade einer COVID-19-Erkrankung: mild – moderat – schwer – kritisch [92]. Die Schweregrade sind wie folgt definiert:

- Milde Erkrankung: symptomatische Patient:innen ohne Pneumonie oder Hypoxie
- Moderate Erkrankung: klinische Zeichen einer Pneumonie ohne Zeichen einer schweren Pneumonie (inkl. pulsoximetrisch gemessener Sauerstoffsättigung [SpO_2] ≥ 90 – 94 % bei Raumluft)

- Schwere Erkrankung: klinische Zeichen einer Pneumonie plus Atemfrequenz von > 30 Atemzügen/min; schwere Atemnot oder SpO₂ < 90–94 % bei Raumluft
- Kritische Erkrankung: Vorliegen eines ARDS

Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe/Risikogruppen

Wie unter Abschnitt „Erkrankung COVID-19/Klinische Symptomatik und Schweregrade“ erwähnt, erleiden in Deutschland etwa 10 % aller SARS-CoV-2-Infizierten einen schweren Verlauf. Obwohl auch bei Jüngeren und Personen ohne bekannte Vorerkrankungen schwere Verläufe auftreten können, werden diese vor allem bei folgenden Gruppen beobachtet:

- Ältere Personen ab etwa 50–60 Jahren mit steigendem Risiko je Altersdekade [93];
- Männer [94; 95];
- Raucher:innen [95; 96];
- Personen mit einem Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 [97; 98];
- Personen mit bestimmten Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen (bspw. koronare Herzerkrankung und Hypertonie), chronische Nieren- und Lebererkrankungen, chronische Lungenerkrankungen (u. a. COPD [Chronic Obstructive Pulmonary Disease]; Asthma), Krebs [74; 93; 99];
- Personen mit Trisomie-21 [74; 100];
- Schwangere [101; 102] sowie
- Personen mit einer Immunsuppression (z. B. aufgrund bestimmter Erkrankungen oder durch Medikamenteneinnahme).

COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen

Kinder jeden Alters können sich mit SARS-CoV-2 infizieren, an COVID-19 erkranken und die Infektion übertragen. Eine COVID-19-Erkrankung verläuft im Kindesalter in der Regel mild und auch häufiger asymptomatisch als bei Erwachsenen [103; 104]. Allerdings können in seltenen Fällen auch im Kindesalter schwere oder kritische Verläufe vorkommen, die eine intensivpflichtige Betreuung erforderlich machen. Bei Jugendlichen ähnelt der Verlauf dem Erwachsener. Auch für Kinder und Jugendliche wurden bestimmte prädisponierende Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe festgestellt. Die derzeitigen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass genetische, neurologische und metabolische Erkrankungen oder angeborene Herzfehler ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf darstellen. Ähnlich wie bei Erwachsenen spielen auch Adipositas, Asthma, chronische

Lungenerkrankungen, Diabetes, Sichelzellanämie oder eine Immunsuppression als Risikofaktoren für schwere Verläufe bei Kindern und Jugendlichen eine Rolle [105].

Diagnostik

Die Pandemiesituation stellt auch die Diagnostik vor besondere Herausforderungen. Die Testung erfolgt nach Maßgabe der Bund-Länder-Konferenz in Absprache mit dem RKI und entsprechend jeweiliger Umsetzung in den Bundesländern.

Generell gilt die labordiagnostische Untersuchung mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR, Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) dabei als „Goldstandard“ für die Diagnostik [106]. Die Entnahme von Probenmaterial erfolgt aus den oberen Atemwegen. Dabei stellt der Nasopharynxabstrich die derzeitige Referenzmethode zur Probenentnahme dar. Alternativ kann ein Oropharynx- oder kombinierter Nasopharynx- und Oropharynxabstrich erfolgen [106].

Darüber hinaus stehen Antigennachweise für SARS-CoV-2 in Form von Schnelltests zur Verfügung, bei denen der Nachweis von viralem Protein in respiratorischen Probenmaterialien (Nasopharynx-, Oropharynx- und/oder Nasenabstrich) erfolgt. Diese ergänzen die RT-PCR-Testkapazitäten. Ein positives Ergebnis muss dabei jedoch mittels RT-PCR bestätigt werden [106]. Aufgrund der Pandemiesituation und limitierter Testkapazitäten kann sich die Teststrategie fortwährend ändern.

Molekulare Surveillance von SARS-CoV-2 in Deutschland

Die zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten in Deutschland werden im Rahmen einer molekularen Surveillance überwacht. Besondere Aufmerksamkeit wird auf die sogenannten VOC und VOI gelegt, aufgrund ihrer Änderungen in Bezug auf Kontagiosität, Sensitivität der Diagnostik, Schwere des klinischen Verlaufs oder die Immunität nach Impfung oder Genesung. Die Sequenzdaten zur Diversität und Evolution von SARS-CoV-2 werden am RKI zusammengeführt. Dabei wird die Verbreitung von Virusvarianten fortlaufend durch das RKI veröffentlicht [107].

Infektionsschutzmaßnahmen

Hygienemaßnahmen

Da die Inkubationszeit bei SARS-CoV-2 sehr variabel ist und bis zu 14 Tage betragen kann, die Infektiosität bereits vor Symptombeginn vorhanden ist und auch asymptomatische Patient:innen infektiös sind (asymptomatische Übertragung), wurden in Deutschland zur Verminderung des Übertragungsrisikos und zur Durchbrechung von Infektionsketten verschiedene Hygienemaßnahmen zum Infektionsschutz eingeführt. Darunter fallen u. a. die

schnelle Isolierung auf SARS-CoV-2 positiv getesteter Personen, sowie die Identifikation und Nachverfolgung von direkten Kontaktpersonen und deren Quarantäne.

Des Weiteren wurden das Abstandhalten zu anderen Personen, das Einhalten von Hygieneregeln, das Tragen von Masken sowie Lüften (die sogenannten AHA + L-Regeln) zur Verhinderung von Übertragungen eingeführt [108; 109].

Neben den oben genannten Maßnahmen zur Infektionsprävention wurden je nach Infektionslage durch die Politik weitere Maßnahmen (z. B. Schließung von Schulen und Kindertagesstätten, Kulturbetrieben, Restaurants) lokal, regional oder national ergriffen. Ziel der gesamten infektionspräventiven Maßnahmen ist dabei die Minimierung schwerer Erkrankungen, die Sicherstellung ausreichender medizinischer Kapazitäten und Reduktion der langfristigen Long-COVID-Folgen [110].

Die konkreten Spezifikationen der Hygienemaßnahmen sowie deren Umsetzung auf regionaler oder nationaler Ebene befinden sich aufgrund der dynamischen Situation der Pandemie in steter Diskussion und können daher nie abschließend geklärt werden.

Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz

Dem zuständigen Gesundheitsamt ist gemäß § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchst. t Infektionsschutzgesetz (IfSG) der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod in Bezug auf eine COVID-19-Erkrankung, 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 zu melden.

Das Gesundheitsamt übermittelt gemäß § 11 Abs. 1 IfSG wiederum an die zuständige Landesbehörde nur Erkrankungs- oder Todesfälle und Erregernachweise, die der Falldefinition gemäß § 11 Abs. 2 IfSG entsprechen. An das RKI zu übermitteln sind eine klinisch-epidemiologisch bestätigte Erkrankung (klinisches Bild von COVID-19, ohne labordiagnostischen Nachweis, aber mit epidemiologischer Bestätigung, Kategorie B), eine klinisch-labordiagnostisch bestätigte Erkrankung (klinisches Bild von COVID-19 und labordiagnostischer Nachweis mittels Nukleinsäurenachweis oder Erregerisolierung, Kategorie C1), eine labordiagnostisch nachgewiesene Infektion bei nicht erfülltem klinischen Bild (labordiagnostischer Nachweis mittels Nukleinsäurenachweis oder Erregerisolierung; Kategorie D1) und eine labordiagnostisch nachgewiesene Infektion bei unbekanntem klinischen Bild (labordiagnostischer Nachweis mittels Nukleinsäurenachweis oder Erregerisolierung, Kategorie E1) [111].

Primärprävention/Impfung

Seit Ende Dezember 2020 stehen zur Primärprävention verschiedene Impfstoffe nach Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) zur Verfügung [112-116]. Aufgrund der zu Beginn nicht in der Breite zur Verfügung stehenden Impfstoffe wurden in Deutschland nach erfolgter Zulassung durch die EMA zunächst prioritär definierte Risikogruppen geimpft. Die Aufhebung der Priorisierung für Erwachsene erfolgte im

Juni 2021. Im Mai bzw. Juli 2021 erfolgten für die mRNA-Impfstoffe Zulassungserweiterungen zunächst für Jugendliche ab 12 Jahren und im November 2021 für den ersten mRNA-Impfstoff auch für Kinder zwischen fünf und elf Jahren [112]. Die Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Jugendliche ab 12 Jahren folgte im August 2021, für Schwangere und Stillende im September 2021 [117; 118] und für Kinder zwischen fünf bis elf Jahren im Dezember 2021 [119]. Mit dem Ziel der Aufrechterhaltung des Impfschutzes, wurde im Herbst/Winter 2021 zudem mit Auffrischungsimpfungen (3. Impfung) begonnen [120].

Für Kinder unter fünf Jahren liegt noch kein zugelassener Impfstoff vor. Auch Personen mit bestimmten Grunderkrankungen (z. B. Immundefizienz bzw. Immunsuppression) oder Therapien (z. B. immunsupprimierende oder immunmodulierende Therapie) sind aufgrund einer zu erwartenden insuffizienten Impfreaktion nicht ausreichend vor einem schweren COVID-19-Verlauf geschützt bzw. kommt eine Impfung erst gar nicht in Frage.

Insgesamt wurde für Deutschland bislang eine Impfquote von 75,5 % (vollständig geimpft) bzw. 57,1 % (mit Auffrischungsimpfung) (Stand der Information: 03.03.2022) in der Gesamtbevölkerung erreicht [58].

Postexpositionsprophylaxe

Medikamentöse Postexpositionsprophylaxe

Für die medikamentöse Postexpositionsprophylaxe bei SARS-CoV-2 ist die Kombination der beiden neutralisierenden Antikörper Casirivimab/Imdevimab die einzige, seit November 2021 zugelassene Therapieoption [121; 122].

Leitlinien zur Postexpositionsprophylaxe bei SARS-CoV-2

Gemäß der Übersicht über medikamentöse Therapien bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN-Fachgruppe) des RKI ist eine Postexpositionsprophylaxe mit Casirivimab/Imdevimab bei ambulanten und nosokomialen Ausbrüchen maximal 96 h nach Exposition bei aktuellem negativen SARS-CoV-2-PCR-Test oder -Antigenschnelltest ohne COVID-19-Anamnese oder bei negativem SARS-CoV-2-Nukleokapsid (NC)-Gesamtantikörper-Test möglich. Die Empfehlungen beziehen sich dabei explizit auf alle ungeimpften oder unvollständig geimpften Patient:innen mit Risikofaktoren und alle vollständig geimpften Patient:innen mit Verdacht auf unzureichendes Impfansprechen, insbesondere für schwer Immunsupprimierte. Zudem sollte die aktuelle epidemiologische Situation und das individuelle Expositionsrisiko auf Omikron und andere VOC berücksichtigt werden, da Casirivimab/Imdevimab bei der Omikron-VOC nicht wirksam ist [123; 124].

Therapie

Milde bis moderate COVID-19-Erkrankung ohne Sauerstoffbedarf/ambulante Betreuung

Für die Behandlung einer milden bis moderaten COVID-19-Erkrankung stehen seit Ende 2021 erste zugelassene, zielgerichtete, antivirale Therapien zur Verfügung. Neben der Kombination der beiden neutralisierenden Antikörper Casirivimab/Imdevimab, besteht für die neutralisierenden Antikörper Regdanvimab und Sotrovimab, sowie für Remdesivir und Nirmatrelvir/Ritonavir eine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 ohne Sauerstoffbedarf und bei erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (Stand der Information: 07.03.2022).

Die S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) empfiehlt für die Behandlung ein Vorgehen nach Symptomen und Risikokonstellation [125]. Neben der Isolation, in die sich alle Infizierten begeben müssen, können Patient:innen mit leichten Symptomen und niedrigem Risiko ambulant durch eine/n Hausarzt/Hausärztin betreut werden. Dabei sollte regelmäßig der Gesundheitsstatus überwacht werden. Die Therapie erfolgt rein symptomatisch, bspw. in Form von Antipyretika zur Linderung von Fieber und Schmerzen. Die S2e-Leitlinie der DEGAM betont dabei, dass bei Atemwegserkrankungen ein Fieber nicht reflexartig gesenkt werden sollte, sondern nur, wenn notwendig und dann bevorzugt mit Paracetamol anstelle von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Bei Vorliegen von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe sollte die Betreuung und die Überwachung des Gesundheitsstatus engmaschiger erfolgen. Bei älteren und/oder vorerkrankten Patient:innen mit COVID-19 und erhöhten D-Dimeren sollte eine prophylaktische Heparinisierung als Thromboseprophylaxe erfolgen. Eine Therapie mit inhalativem Budesonid wird hingegen kontrovers diskutiert [92; 123; 125]. Eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Bamlanivimab+Etesivimab und Casirivimab/Imdevimab) kann bei Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe gemäß DEGAM im ambulanten Bereich nach individueller Abwägung von Nutzen, Risiko und Aufwand in der Frühphase der Erkrankung (bis sieben Tage nach Symptombeginn) in Erwägung gezogen werden [125]. Die COVRIIN-Fachgruppe am RKI empfiehlt für ambulante Patient:innen, die asymptomatisch sind oder eine milde Symptomatik aufweisen, keine zusätzliche Sauerstoffsupplementation benötigen und bei denen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (z. B. höheres Alter und/oder Vorerkrankungen; analog der STIKO-Impfempfehlungen) vorliegen, sowie für Patient:innen mit Risikofaktoren, die unabhängig von COVID-19 hospitalisiert sind und keine COVID-19-bedingte zusätzliche Sauerstoffsupplementation benötigen, die Gabe von neutralisierenden, monoklonalen Antikörpern, wie z. B. Casirivimab/Imdevimab innerhalb von max. sieben Tagen nach Symptombeginn [123]. Diese Empfehlungen zur Therapie beziehen sich dabei explizit auf alle ungeimpften oder unvollständig geimpften Patient:innen mit Risikofaktoren und alle vollständig geimpften Patient:innen mit Verdacht auf unzureichendes Impfansprechen, insbesondere für schwer Immunsupprimierte. Beim Einsatz neutralisierender, monoklonaler Antikörper sollte generell die aktuelle epidemiologische Situation und das individuelle Risiko für Exposition auf Omikron und/oder andere VOC berücksichtigt werden, da sowohl Casirivimab/Imdevimab als auch Bamlanivimab/Etesevimab bei der Omikron-VOC

nicht wirksam sind [123; 124]. Des Weiteren wird Molnupiravir als Alternative bei ungeimpften/unvollständig geimpften Patient:innen mit ≥ 1 Risikofaktor und bei Patient:innen mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfversagen analog der STIKO-Impfempfehlungen innerhalb der ersten fünf Tagen nach Symptombeginn bzw. nach positivem Abstrichergebnis bei asymptomatischen Patient:innen oder bei milden Symptomen (ohne zusätzliche Sauerstoffsupplementation) empfohlen, wenn neutralisierende Antikörper nicht in Frage kommen [123]. Gemäß Stellungnahmen zu Molnupiravir und Nirmatrelvir/Ritonavir der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in Kooperation mit den Fachgesellschaften wird die Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir oder monoklonalen Antikörper oder Molnupiravir oder eine engmaschige Überwachung zur Behandlung von Patient:innen mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung, mildem Verlauf und ohne COVID-19-bedingte Hospitalisierung bei Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf und erhöhtes Risiko für Impfversagen empfohlen. Liegt kein zusätzliches erhöhtes Risiko für Impfversagen vor, kann auch alternativ eine engmaschige, klinische und pulsoximetrische Überwachung erfolgen. Bei immunsupprimierten Patient:innen mit unzureichender Impfantwort wird bevorzugt die Gabe monoklonaler Antikörper unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit von auch bei relevanten Virusvarianten wirksamen Präparaten empfohlen [126; 127]. Ebenso wird Remdesivir bei ambulanten Patient:innen mit Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf als Alternative genannt, wenn neutralisierende monoklonale Antikörper nicht in Frage kommen [123].

Schwere und kritische COVID-19-Erkrankung/stationäre Betreuung

Bei schwereren Verläufen sind Dexamethason, Tocilizumab, Anakinra und Remdesivir zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung durch die EMA empfohlen bzw. zugelassen (Stand der Information: 07.03.2022): Dexamethason bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, bei denen eine COVID-19-Erkrankung vorliegt, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert; Tocilizumab zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen, die systemische Kortikosteroide erhalten und eine zusätzliche Sauerstofftherapie oder maschinelle Beatmung benötigen; Anakinra bei Erwachsenen mit Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Low- oder High-Flow-Sauerstoff) benötigen und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung einer schweren Ateminsuffizienz (löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor ≥ 6 ng/ml) besteht; Remdesivir bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung, wenn eine Pneumonie besteht, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert [128-132].

Zur stationären Therapie von Patient:innen mit COVID-19 gibt es eine deutsche S3-Leitlinie, die fortlaufend aktualisiert wird. Diese unterscheidet in Bezug auf therapeutische Optionen entsprechend den verschiedenen Erkrankungsphasen einer COVID-19-Erkrankung zwischen antiviralen und immunmodulatorischen Ansätzen, sowie nach der Form der Sauerstoffgabe bzw. der Krankheitsschwere gemäß der WHO-Skala (WHO-Skala 4 [hospitalisiert, ohne Sauerstoffbedarf] bis WHO-Skala 7–9 [invasive Beatmung]). In der Regel besteht jedoch für die in der S3-Leitlinie empfohlenen Arzneimittel zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung

(noch) keine Zulassung [133]. Zudem gibt es die Therapieempfehlungen der Fachgruppe COVRIIN am RKI, die mit der S3-Leitlinie übereinstimmen, jedoch in etwa monatlich aktualisiert werden.

Gemäß der S3-Leitlinie sollte in der Frühphase der Erkrankung, in der die virale Replikation des SARS-CoV-2 im Vordergrund steht, bei erwachsenen, hospitalisierten, seronegativen Patient:innen und fehlendem zusätzlichem Sauerstoffbedarf oder Low-Flow-Sauerstoffgabe eine Therapie mit der Kombination Casirivimab/Imdevimab erfolgen. Bei unbekanntem Serostatus und Patient:innen mit unvollständiger Immunisierung (fehlende oder unvollständige COVID-19-Impfung oder schwere Immunsuppression) sollte innerhalb von 72 h, maximal 7 Tage, nach Symptombeginn ebenfalls eine Therapie mit Casirivimab/Imdevimab erfolgen. Die COVRIIN-Fachgruppe weist zusätzlich daraufhin, dass die epidemiologische Situation und das individuelle Expositionsrisiko auf Omikron und/oder andere VOC berücksichtigt werden sollte, da Casirivimab/Imdevimab bei der Omikron-Variante nicht wirksam ist [123; 124]. Eine Therapie mit Remdesivir wird bei Patient:innen mit COVID-19 ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf bzw. mit invasiver Beatmung nicht empfohlen, für hospitalisierte Patient:innen mit COVID-19-Pneumonie und Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung (NIV, Non-Invasive Ventilation) wird eine klare Empfehlung für oder gegen Remdesivir nicht gegeben [133]. Für die späte, hyperinflammatorische Phase einer COVID-19-Erkrankung wird die Gabe von Dexamethason ab Sauerstoffpflichtigkeit klar gemäß Leitlinie und EMA empfohlen [128; 133]. Des Weiteren sollte Tocilizumab bei Patient:innen mit progredient schwerer COVID-19-Erkrankung unter High-Flow oder CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)/NIV eingesetzt werden. Auch die Januskinase (JAK)-Inhibitoren Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib sollten bei einer COVID-19-Erkrankung ohne oder mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf eingesetzt werden. Weitere Therapieoptionen, die im Laufe der SARS-CoV-2-Pandemie in Studien getestet wurden, wie z. B. Rekonvaleszentenplasma, Ivermectin, Azithromycin, Vitamin D, Anakinra, Colchicin oder Chloroquin/Hydroxychloroquin, werden explizit nicht zur Therapie bei hospitalisierten Patient:innen empfohlen [133].

Bei moderater COVID-19-Erkrankung, die eine Sauerstoffgabe erfordert, und bei schwerer COVID-19-Erkrankung soll gemäß Leitlinie, insbesondere unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung, eine Krankenhausaufnahme erfolgen. Ab dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme sollten Patient:innen auf eine weitere Organbeteiligung, die einer symptomatischen Therapie bedarf, untersucht werden [133]. Zudem sollen hospitalisierte Patient:innen in Abwesenheit von Kontraindikationen gemäß S3-Leitlinie eine standardmäßige medikamentöse Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten. Bei erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse (z. B. erhöhte D-Dimere) und niedrigem Blutungsrisiko kann bei nicht-intensivpflichtigen Patient:innen auch eine therapeutische Antikoagulation erfolgen. Eine akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz mit $\text{SpO}_2 < 90\%$ (unter 2–4 L O_2/min bei nicht vorbestehender Therapie) mit Dyspnoe und hoher Atemfrequenz ($< 25\text{--}30$ Atemzüge/min) führt zur Aufnahme auf die Intensivstation.

Das Haupttherapieziel besteht in der Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung. Hierfür stehen je nach Ausmaß der Hypoxämie bzw. respiratorischen Insuffizienz zunächst die Sauerstoffgabe über Nasensonde, Venutri-Maske und High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC, High Flow Nasal Cannula) zur Verfügung. Bei COVID-19-Patient:innen mit einer hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz (PaO_2 [arterieller Sauerstoffpartialdruck]/ FiO_2 [inspiratorische Sauerstofffraktion] = 100–300 mmHg) sollte zunächst ein Therapieversuch mit HFNC- oder CPAP-Therapie/nicht-invasiver Beatmung erfolgen. Da es bei COVID-19-Patient:innen in dieser Situation häufig zu einer raschen Verschlechterung kommen kann, wird eine engmaschige Überwachung und ständige Intubationsbereitschaft empfohlen. Zusätzlich hat sich bereits für Patient:innen ab HFNC und CPAP/NIV eine frühzeitige intermittierende Bauchlagerung als vorteilhaft erwiesen. Kommt es bei einem/r Patient:in zu einer weiteren klinischen Verschlechterung, kann bei einer schweren Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) und sollte bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von < 100 mmHg eine invasive Beatmung erfolgen. Bei Patient:innen mit einem schweren ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ bzw. 60 mmHg) kann eine Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation) nach Ausschöpfung aller sonstigen Therapiemaßnahmen zum Einsatz kommen. Eine therapeutische Antikoagulation bei intensivpflichtigen Patient:innen sollte nur bei Vorliegen einer spezifischen Indikation (z. B. Lungenembolien) erfolgen.

Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation

Die von SARS-CoV-2 verursachte COVID-19-Erkrankung zeichnet sich durch ihr klinisch sehr variables Bild aus, das von milden bis zu sehr schweren Verläufen mit Multiorganversagen und Tod reicht. Aufgrund der vergleichsweise langen Inkubationszeit, der Gefahr durch prä- und asymptomatische Übertragungen, der Virusdynamik, dem Auftreten und der sehr schnellen weltweiten Verbreitung neuer Virusvarianten (VOC und VOI), die sich in der Kontagiosität, der Sensitivität der Diagnostik, der Schwere des klinischen Verlaufes und/oder der Immunität nach Impfung oder Genesung unterscheiden, ist die Bekämpfung der Pandemie sehr langwierig und schwierig.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Casirivimab/Imdevimab umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Dabei ist laut Fachinformation bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse und Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab gegen besorgniserregende Virusvarianten, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, zu berücksichtigen [121; 122].

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.

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 verläuft zwar in der Regel häufig asymptomatisch oder mild, kann jedoch in 10–15 % der Fälle eine komplexe, lebensbedrohliche Erkrankung auslösen. In Deutschland sind bislang knapp 15,9 Millionen Fälle an das RKI gemeldet worden und inzwischen 124126 Menschen verstorben (Stand der Information: 07.03.2022) [134]. Gerade Patient:innen mit bestimmten Risikofaktoren, wie u. a. erhöhtes Alter, Adipositas, chronischen Lungenerkrankungen, chronischen Nierenerkrankungen, Immunsuppression, Diabetes mellitus, haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Eine frühzeitige Behandlung von Patient:innen mit Risikofaktoren mit dem Ziel der Verhinderung schwerer, klinischer Verläufe ist daher wichtig. Hierfür besteht ein großer Bedarf an wirksamen Arzneimitteln zur antiviralen COVID-19-Therapie.

Zu Beginn der Pandemie erfolgte die Therapie rein supportiv und symptomatisch. Zugelassen und auch empfohlen waren mit Dexamethason und Remdesivir nur Arzneimittel für Patient:innen mit schwerer COVID-19 in der hyperinflammatorischen Phase der Erkrankung [123; 128; 133; 135]. Für Patient:innen mit milder bis moderater COVID-19-Erkrankung, die ambulant betreut werden und nicht sauerstoffpflichtig sind, wurden mit Casirivimab/Imdevimab und Regdanivimab im November 2021 erste antivirale Therapien durch die EMA zugelassen. Casirivimab/Imdevimab standen seit März 2021 durch zentrale Beschaffung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) auch in Deutschland zur Verfügung [136]. Im Dezember 2021 und Januar 2022 erfolgte die Zulassung weiterer antiviraler Therapien durch die EMA [130; 137-139]. Bislang stehen jedoch in der Pandemiesituation noch nicht alle zugelassenen Arzneimittel in Deutschland zur Verfügung [140; 141]. Neben der antiviralen Therapie erfolgt weiterhin die symptomatische Therapie für Patient:innen mit milder bis moderater COVID-19-Erkrankung, die ambulant betreut werden und nicht sauerstoffpflichtig sind.

In der frühen Phase der Erkrankung, in der die Virusreplikation im Vordergrund steht und die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten ist, dass eine Therapie mit Sauerstoff erforderlich ist, werden Medikamente benötigt, die direkt antiviral an der Wirtszelle wirken und die Virusreplikation und somit die Produktion zahlreicher Nachkommenviren effektiv hemmen. Durch rasches Eingreifen in die frühe Infektion können potenziell schwere klinische Verläufe mit Hospitalisierungen und Beatmungspflichtigkeit verhindert und das Gesundheitssystem gerade in der Pandemiesituation entlastet werden.

Casirivimab/Imdevimab war die erste zugelassene Kombination monoklonaler Antikörper, die in der frühen Phase der Erkrankung gezielt antiviral wirkt. Ihr Einsatz verhindert Hospitalisierungen und Todesfälle und die Progression zu einer sauerstoffpflichtigen COVID-19-Erkrankung und deckt somit den wichtigen, bisher nicht ausreichend durch medikamentöse Alternativen abgedeckten Bedarf von Patient:innen, die initial ambulant versorgt werden.

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 Anwendungsgebiet von Casirivimab/Imdevimab, auf das sich dieses Modul bezieht, lautet:

„Ronapreve[®] wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (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. Bei der Anwendung von Ronapreve[®] sind Informationen über die Aktivität von Ronapreve[®] gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen.“ [122].

Epidemiologische Daten für Deutschland

Die COVID-19-Erkrankung ist eine im Jahr 2020 erstmalig aufgetretene Infektion, weshalb epidemiologische Kennzahlen nur im Hinblick auf die bisherige kurze Bekanntheit der Erkrankung vorhanden sind. Des Weiteren einschränkend handelt es sich bei den Jahren 2020 bis 2022 um einen Zeitraum mit einer Pandemie von globaler Reichweite, so dass eine Übertragbarkeit auf die nachfolgenden Jahre nicht gegeben ist. Epidemiologische Daten zum Infektionsgeschehen mit SARS-CoV-2 für Deutschland werden vom RKI ausgewiesen, da es sich laut § 7 IfSG Abs. 1 Nr. 44a um eine meldepflichtige Erkrankung handelt [142]. Die Meldung erfolgt von der zur Meldung verpflichteten Person bzw. dem Labor an das Gesundheitsamt. An das RKI werden die COVID-19-Meldungen, die der Falldefinition des RKI entsprechen, inklusive Angaben zu Alter, Geschlecht und regionaler Verteilung, weitergeleitet: Ein COVID-19-Fall ist definiert als ein klinisches Bild von COVID-19 mit epidemiologischer oder labordiagnostischer Bestätigung oder als labordiagnostisch nachgewiesene Infektion bei nicht erfülltem oder nicht bekanntem klinischem Bild [111].

Jegliche Zahlen und Übersichten zum Infektionsgeschehen spiegeln die außergewöhnliche und hochdynamische pandemische Lage wider. Zudem wird die Anzahl der gemeldeten COVID-19-Fälle von weiteren Faktoren wie unter anderem der Auslastung der zuständigen Behörden, der Verfügbarkeit und Annahme von Testmöglichkeiten sowie der Teststrategie stark beeinflusst. Einen weiteren Einfluss übt das sich ständig verändernde Impfgeschehen aus. Daher gibt es keine epidemiologischen Kennzahlen für die neuartige COVID-19-Erkrankung, die sich allgemeingültig auf das aktuelle oder die kommenden Jahre anwenden lassen.

Modellierung der Patient:innenzahlen im Anwendungsgebiet

Aufgrund des sehr dynamischen Pandemiegeschehens und des Novums von SARS-CoV-2 sind definitive Aussagen zu den epidemiologischen Kennzahlen von COVID-19 und deren Entwicklung nicht möglich und mit einer maximalen Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-2: Zielpopulation im Anwendungsgebiet inklusive Unsicherheitspanne

Untergrenze	Obergrenze
nicht berechenbar	nicht berechenbar

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 Inzidenz der COVID-19-Erkrankung ist sehr volatil, wie an den stark schwankenden an das RKI übermittelten Fallzahlen sowie an den extremen Unterschieden der 7-Tage-Inzidenz je 100000 Einwohner:innen abzuleiten ist [107]. Folglich können zum jetzigen Zeitpunkt keine Voraussagen für die zukünftige Entwicklung getroffen werden. Die Entwicklung der Patient:innenzahl in der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet innerhalb der nächsten fünf Jahre ist damit ebenso nicht vorhersehbar und kann nicht berechnet werden (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3 Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2023 bis 2027

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Obergrenze	nicht berechenbar					
Untergrenze	nicht berechenbar					

Fazit

Aufgrund des Pandemiegeschehens und der ständigen Veränderungen in Bezug auf die vorherrschende Virusvariante unterliegt die Größe der Zielpopulation einer besonderen Unsicherheit, welche nicht vorhersehbar und nicht quantifizierbar ist.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Casirivimab/Imdevimab	nicht berechenbar	nicht berechenbar

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 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.

Aufgrund des Pandemiegeschehens und der ständigen Veränderungen in Bezug auf die vorherrschende Virusvariante unterliegt die Größe der Zielpopulation einer besonderen Unsicherheit, welche nicht vorhersehbar und nicht quantifizierbar ist.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patient:innengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
Casirivimab/Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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*	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	nicht berechenbar
* Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen [121; 122].			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Aufgrund des Pandemiegeschehens und der ständigen Veränderungen in Bezug auf die vorherrschende Virusvariante unterliegt die Größe der Zielpopulation einer besonderen Unsicherheit, welche nicht vorhersehbar und nicht quantifizierbar ist.

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.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Veröffentlichungen des RKI zu COVID-19 in Deutschland, von Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen. Die Literatur wurde von der internen Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers bezogen. Des Weiteren wurden Empfehlungen des RKI (COVRIIN, Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut [STAKOB] etc.), deutschsprachiger Fachgesellschaften, der WHO, der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und des National Institute of Health (NIH) herangezogen [123; 125; 133; 135; 143-145].

Zu berücksichtigen ist, dass es aufgrund der Dynamik der derzeitigen Lage und der Neuartigkeit der Erkrankung zu kontinuierlichen Aktualisierungen der herangezogenen Informationsquellen (RKI, STAKOB, COVRIIN, Leitlinien etc.) kommt. Folglich kann es zum Zeitpunkt der Bewertung bereits wieder aktuellere, respektive zusätzliche Informationen geben. Die dargelegten Angaben zu COVID-19 wurden so aktuell wie möglich gehalten und haben den Stand vom 07.03.2022.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Für Aussagen zu COVID-19 wurde maßgeblich auf das RKI referenziert.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.4

Nicht zutreffend.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.5

Zur Charakterisierung der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde das zugehörige Modul 4 von Casirivimab/Imdevimab herangezogen.

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. Johns Hopkins University & Medicine 2022. *COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)*. [Online]. Verfügbar unter: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [Zugriff am 07.03.2022].
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5, 536.
3. Paules, C. I., Marston, H. D. & Fauci, A. S. 2020. Coronavirus infections—more than just the common cold. *Jama*, 323, 707-8.
4. Greenberg, S. B. Update on human rhinovirus and coronavirus infections. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2016. Thieme Medical Publishers, 555-71.
5. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W. & Lu, R. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*.
6. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H. & Thiel, V. 2021. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 155-70.
7. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H. & Nitsche, A. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181, 271-80. e8.
8. Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D. & Sampaziotis, F. 2020. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature medicine*, 26, 681-7.
9. Ziegler, C. G., Allon, S. J., Nyquist, S. K., Mbanjo, I. M., Miao, V. N., Tzouanas, C. N., Cao, Y., Yousif, A. S., Bals, J. & Hauser, B. M. 2020. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 181, 1016-35. e19.
10. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F. & Moch, H. 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395, 1417-8.
11. Hikmet, F., Méar, L., Edvinsson, Å., Micke, P., Uhlén, M. & Lindskog, C. 2020. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Molecular systems biology*, 16, e9610.
12. World Health Organization (WHO) 2021. *COVID-19 Weekly Epidemiological Update (25 February 2021). Special edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern*. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update> [Zugriff am 04.03.2022].

13. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland (09. Juni 2021)*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Bericht_VO_C_2021-06-09.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am 04.03.2022].
14. PANGO Lineages 2022. *Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages - Data on B.1.1.529 (Omicron Variant of Concern)*. [Online]. Verfügbar unter: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.1.529.html [Zugriff am 07.03.2022].
15. Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W. R., Laydon, D. J., Dabrera, G., O'Toole, Á., Amato, R., Ragonnet-Cronin, M., Harrison, I., Jackson, B., Ariani, C. V., Boyd, O., Loman, N. J., McCrone, J. T., Gonçalves, S., Jorgensen, D., Myers, R., Hill, V., Jackson, D. K., Gaythorpe, K., Groves, N., Sillitoe, J., Kwiatkowski, D. P., Flaxman, S., Ratmann, O., Bhatt, S., Hopkins, S., Gandy, A., Rambaut, A. & Ferguson, N. M. 2021. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*, 593, 266-9.
16. Challen, R., Brooks-Pollock, E., Read, J. M., Dyson, L., Tsaneva-Atanasova, K. & Danon, L. 2021. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *bmj*, 372.
17. Davies, N. G., Jarvis, C. I., Edmunds, W. J., Jewell, N. P., Diaz-Ordaz, K. & Keogh, R. H. 2021. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*, 593, 270-4.
18. Davies, N. G., Abbott, S., Barnard, R. C., Jarvis, C. I., Kucharski, A. J., Munday, J. D., Pearson, C. A., Russell, T. W., Tully, D. C. & Washburne, A. D. 2021. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. *Science*, 372.
19. Calistri, P., Amato, L., Puglia, I., Cito, F., Di Giuseppe, A., Danzetta, M. L., Morelli, D., Di Domenico, M., Caporale, M. & Scialabba, S. 2021. Infection sustained by lineage B. 1.1. 7 of SARS-CoV-2 is characterised by longer persistence and higher viral RNA loads in nasopharyngeal swabs. *International Journal of Infectious Diseases*, 105, 753-5.
20. Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., Claro, I. M., Candido, D. d. S., Mishra, S., Crispim, M. A., Sales, F. C., Hawryluk, I. & McCrone, J. T. 2021. Genomics and epidemiology of the P. 1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*, 372, 815-21.
21. Faria, N. R., Claro, I. M., Candido, D., Franco, L. M., Andrade, P. S., Coletti, T. M., Silva, C. A., Sales, F. C., Manuli, E. R. & Aguiar, R. S. 2021. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. *Virological*.
22. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (Stand: 02.09.2021)*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-09-02.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].

23. Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., Stowe, J., Tessier, E., Groves, N. & Dabrera, G. 2021. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B. 1.617. 2 (delta) variant. *New England Journal of Medicine*.
24. World Health Organization (WHO) 2021. *Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern (Stand: 26.11.2021)* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) [Zugriff am 28.02.2022].
25. Callaway, E. 2021. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. *Nature*, 600, 21.
26. Callaway, E. & Ledford, H. 2021. How bad is Omicron? What scientists know so far. *Nature*, 600, 197-9.
27. Elbe, S. & Buckland-Merrett, G. 2017. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. *Global challenges (Hoboken, NJ)*, 1, 33-46.
28. Kumar, S., Thambiraja, T. S., Karuppanan, K. & Subramaniam, G. 2022. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. *J Med Virol*, 94, 1641-9.
29. Li, Q., Nie, J., Wu, J., Zhang, L., Ding, R., Wang, H., Zhang, Y., Li, T., Liu, S., Zhang, M., Zhao, C., Liu, H., Nie, L., Qin, H., Wang, M., Lu, Q., Li, X., Liu, J., Liang, H., Shi, Y., Shen, Y., Xie, L., Zhang, L., Qu, X., Xu, W., Huang, W. & Wang, Y. 2021. SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. *Cell*, 184, 2362-71.e9.
30. Cao, Y., Yisimayi, A., Bai, Y., Huang, W., Li, X., Zhang, Z., Yuan, T., An, R., Wang, J., Xiao, T., Du, S., Ma, W., Song, L., Li, Y., Li, X., Song, W., Wu, J., Liu, S., Li, X., Zhang, Y., Su, B., Guo, X., Wei, Y., Gao, C., Zhang, N., Zhang, Y., Dou, Y., Xu, X., Shi, R., Lu, B., Jin, R., Ma, Y., Qin, C., Wang, Y., Feng, Y., Xiao, J. & Xie, X. S. 2021. Humoral immune response to circulating SARS-CoV-2 variants elicited by inactivated and RBD-subunit vaccines. *Cell research*, 31, 732-41.
31. Starr, T. N., Greaney, A. J., Hilton, S. K., Ellis, D., Crawford, K. H. D., Dings, A. S., Navarro, M. J., Bowen, J. E., Tortorici, M. A., Walls, A. C., King, N. P., Veisler, D. & Bloom, J. D. 2020. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell*, 182, 1295-310.e20.
32. Weisblum, Y., Schmidt, F., Zhang, F., DaSilva, J., Poston, D., Lorenzi, J. C., Muecksch, F., Rutkowska, M., Hoffmann, H. H., Michailidis, E., Gaebler, C., Agudelo, M., Cho, A., Wang, Z., Gazumyan, A., Cipolla, M., Luchsinger, L., Hillyer, C. D., Caskey, M., Robbiani, D. F., Rice, C. M., Nussenzweig, M. C., Hatziioannou, T. & Bieniasz, P. D. 2020. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *eLife*, 9.
33. Taylor, L. 2022. Covid-19: Omicron drives weekly record high in global infections. *BMJ*, 376, o66.

34. CoVariants 2022. *Overview of Variants in Countries*. [Online]. Verfügbar unter: <https://covariants.org/per-country> [Zugriff am 07.03.2022].
35. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (Stand: 13.01.2022)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-01-13.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am 06.04.2022].
36. Ali, F., Kasry, A. & Amin, M. 2021. The new SARS-CoV-2 strain shows a stronger binding affinity to ACE2 due to N501Y mutant. *Medicine in Drug Discovery*, 10, 100086.
37. Zhao, H., Lu, L., Peng, Z., Chen, L. L., Meng, X., Zhang, C., Ip, J. D., Chan, W. M., Chu, A. W., Chan, K. H., Jin, D. Y., Chen, H., Yuen, K. Y. & To, K. K. 2022. SARS-CoV-2 Omicron variant shows less efficient replication and fusion activity when compared with Delta variant in TMPRSS2-expressed cells. *Emerging microbes & infections*, 11, 277-83.
38. Willett, B. J., Grove, J., MacLean, O. A., Wilkie, C., Logan, N., Lorenzo, G. D., Furnon, W., Scott, S., Manali, M., Szemiel, A., Ashraf, S., Vink, E., Harvey, W. T., Davis, C., Orton, R., Hughes, J., Holland, P., Silva, V., Pascall, D., Puxty, K., da Silva Filipe, A., Yebra, G., Shaaban, S., Holden, M. T. G., Pinto, R. M., Gunson, R., Templeton, K., Murcia, P. R., Patel, A. H., The, C.-G. U. K. C., Haughney, J., Robertson, D. L., Palmarini, M., Ray, S. & Thomson, E. C. 2022. The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism. *medRxiv*, 2022.01.03.21268111.
39. Meng, B., Ferreira, I. A. T. M., Abdullahi, A., Goonawardane, N., Saito, A., Kimura, I., Yamasoba, D., Gerba, P. P., Fatihi, S., Rathore, S., Zepeda, S. K., Papa, G., Kemp, S. A., Ikeda, T., Toyoda, M., Tan, T. S., Kuramochi, J., Mitsunaga, S., Ueno, T., Shirakawa, K., Takaori-Kondo, A., Brevini, T., Mallery, D. L., Charles, O. J., Collaboration, C.-N. B. C.-., The Genotype to Phenotype Japan, C., Ecuador, C. C., Bowen, J. E., Joshi, A., Walls, A. C., Jackson, L., Cele, S., Martin, D., Smith, K. G. C., Bradley, J., Briggs, J. A. G., Choi, J., Madissoon, E., Meyer, K., Mlcochova, P., Ceron-Gutierrez, L., Doffinger, R., Teichmann, S., Pizzuto, M., de Marco, A., Corti, D., Sigal, A., James, L., Veessler, D., Hosmillo, M., Lee, J. H., Sampaziotis, F., Goodfellow, I. G., Matheson, N. J., Thukral, L., Sato, K. & Gupta, R. K. 2022. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape and tropism shift. *bioRxiv*, 2021.12.17.473248.
40. Hui, K. P. Y., Ho, J. C. W., Cheung, M.-c., Ng, K.-c., Ching, R. H. H., Lai, K.-l., Kam, T. T., Gu, H., Sit, K.-Y., Hsin, M. K. Y., Au, T. W. K., Poon, L. L. M., Peiris, M., Nicholls, J. M. & Chan, M. C. W. 2022. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature*.
41. Lamers, M. M., Mykytyn, A. Z., Breugem, T. I., Groen, N., Knoops, K., Schipper, D., van Acker, R., van den Doel, P. B., Bestebroer, T., Koopman, C. D., Reusken, C., Muraro, M. J., GeurtsvanKessel, C. H., van Royen, M. E., Peters, P. J., Zhang, J. &

- Haagmans, B. L. 2022. SARS-CoV-2 Omicron efficiently infects human airway, but not alveolar epithelium. *bioRxiv*, 2022.01.19.476898.
42. LKS Faculty of Medicine (The University of Hong Kong) 2021. *HKUMed finds Omicron SARS-CoV-2 can infect faster and better than Delta in human bronchus but with less severe infection in lung (Stand: 15.12.2021)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.med.hku.hk/en/news/press/20211215-omicron-sars-cov-2-infection> [Zugriff am 02.03.2022].
43. Lyngse, F. P., Mortensen, L. H., Denwood, M. J., Christiansen, L. E., Møller, C. H., Skov, R. L., Spiess, K., Fomsgaard, A., Lassaunière, M. M., Rasmussen, M., Stegger, M., Nielsen, C., Sieber, R. N., Cohen, A. S., Møller, F. T., Overvad, M., Mølbak, K., Krause, T. G. & Kirkeby, C. T. 2021. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. *medRxiv*, 2021.12.27.21268278.
44. UK Health Security Agency 2021. *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England - Technical briefing 31 (10 December 2021)* [Online]. Verfügbar unter: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042367/technical_briefing-31-10-december-2021.pdf [Zugriff am 28.02.2022].
45. Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Rickeard, T., Gallagher, E., Gower, C., Kall, M., Groves, N., O'Connell, A.-M., Simons, D., Blomquist, P. B., Zaidi, A., Nash, S., Iwani Binti Abdul Aziz, N., Thelwall, S., Dabrera, G., Myers, R., Amirthalingam, G., Gharbia, S., Barrett, J. C., Elson, R., Ladhani, S. N., Ferguson, N., Zambon, M., Campbell, C. N. J., Brown, K., Hopkins, S., Chand, M., Ramsay, M. & Lopez Bernal, J. 2022. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *New England Journal of Medicine*.
46. Keeton, R., Tincho, M. B., Ngomti, A., Baguma, R., Benede, N., Suzuki, A., Khan, K., Cele, S., Bernstein, M., Karim, F., Madzorera, S. V., Moyo-Gwete, T., Mennen, M., Skelem, S., Adriaanse, M., Mutithu, D., Aremu, O., Stek, C., du Bruyn, E., Van Der Mescht, M. A., de Beer, Z., de Villiers, T. R., Bodenstern, A., van den Berg, G., Mendes, A., Strydom, A., Venter, M., Giandhari, J., Naidoo, Y., Pillay, S., Tegally, H., Grifoni, A., Weiskopf, D., Sette, A., Wilkinson, R. J., de Oliveira, T., Bekker, L.-G., Gray, G., Ueckermann, V., Rossouw, T., Boswell, M. T., Bihman, J., Moore, P. L., Sigal, A., Ntusi, N. A. B., Burgers, W. A. & Riou, C. 2022. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature*.
47. UK Health Security Agency 2022. *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England - Technical briefing 34 (14 January 2022)* [Online]. Verfügbar unter: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050236/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf [Zugriff am 28.02.2022].
48. Pulliam, J. R. C., van Schalkwyk, C., Govender, N., von Gottberg, A., Cohen, C., Groome, M. J., Dushoff, J., Mlisana, K. & Moultrie, H. 2021. Increased risk of SARS-

- CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. *medRxiv*, 2021.11.11.21266068.
49. Hoffmann, M., Krüger, N., Schulz, S., Cossmann, A., Rocha, C., Kempf, A., Nehlmeier, I., Graichen, L., Moldenhauer, A.-S., Winkler, M. S., Lier, M., Dopfer-Jablonka, A., Jäck, H.-M., Behrens, G. M. N. & Pöhlmann, S. 2022. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell*, 185, 447-56.e11.
 50. Planas, D., Saunders, N., Maes, P., Guivel-Benhassine, F., Planchais, C., Buchrieser, J., Bolland, W.-H., Porrot, F., Staropoli, I., Lemoine, F., Péré, H., Veyer, D., Puech, J., Rodary, J., Baele, G., Dellicour, S., Raymenants, J., Gorissen, S., Geenen, C., Vanmechelen, B., Wawina-Bokalanga, T., Martí-Carreras, J., Cuypers, L., Sève, A., Hocqueloux, L., Prazuck, T., Rey, F. A., Simon-Loriere, E., Bruel, T., Mouquet, H., André, E. & Schwartz, O. 2022. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*, 602, 671-5.
 51. Wilhelm, A., Widera, M., Grikscheit, K., Toptan, T., Schenk, B., Pallas, C., Metzler, M., Kohmer, N., Hoehl, S., Helfritz, F. A., Wolf, T., Goetsch, U. & Ciesek, S. 2021. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and Monoclonal Antibodies. *medRxiv*, 2021.12.07.21267432.
 52. van der Straten, K., Guerra, D., van Gils, M. J., Bontjer, I., Caniels, T. G., van Willigen, H. D. G., Wynberg, E., Poniman, M., Burger, J. A., Bouhuijs, J. H., van Rijswijk, J., Lavell, A. H. A., Appelman, B., Sikkens, J. J., Bomers, M. K., Han, A. X., Nichols, B. E., Prins, M., Vennema, H., Reusken, C., de Jong, M. D., de Bree, G. J., Russell, C. A., Eggink, D. & Sanders, R. W. 2022. Mapping the antigenic diversification of SARS-CoV-2. *medRxiv*, 2022.01.03.21268582.
 53. Brandal, L. T., MacDonald, E., Veneti, L., Ravlo, T., Lange, H., Naseer, U., Feruglio, S., Bragstad, K., Hungnes, O., Ødeskaug, L. E., Hagen, F., Hanch-Hansen, K. E., Lind, A., Wattle, S. V., Taxt, A. M., Johansen, M., Vold, L., Aavitsland, P., Nygård, K. & Madslie, E. H. 2021. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 26.
 54. Jansen, L., Tegomoh, B., Lange, K., Showalter, K., Figliomeni, J., Abdalhamid, B., Iwen, P. C., Fauver, J., Buss, B. & Donahue, M. 2021. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70, 1782-4.
 55. Fisman, D. N. & Tuite, A. R. 2021. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 193, E1619-e25.
 56. Wang, L., Berger, N. A., Kaelber, D. C., Davis, P. B., Volkow, N. D. & Xu, R. 2022. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *medRxiv*, 2021.12.30.21268495.

57. UK Health Security Agency 2021. *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England - Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) (31 December 2021)* [Online]. Verfügbar unter: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf [Zugriff am 28.02.2022].
58. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (Stand: 03.03.2022)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-03.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].
59. Asbach, C. 2020. Positionspapier der Gesellschaft für Aerosolforschung zum SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen. *Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft*, 60-.
60. Haslbeck, K., Schwarz, K., Hohlfeld, J. M., Seume, J. R. & Koch, W. 2010. Submicron droplet formation in the human lung. *Journal of aerosol science*, 41, 429-38.
61. Ji, Y., Qian, H., Ye, J. & Zheng, X. 2018. The impact of ambient humidity on the evaporation and dispersion of exhaled breathing droplets: A numerical investigation. *Journal of aerosol science*, 115, 164-72.
62. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2021. *Factsheet for health professionals on Coronaviruses European Centre for Disease Prevention and Control (Stand: 05.10.2021)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses> [Zugriff am 28.02.2022].
63. Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J. & Gerber, S. I. 2020. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*, 382, 1564-7.
64. Wei, Y., Wei, L., Liu, Y., Huang, L., Shen, S., Zhang, R., Chen, J., Zhao, Y., Shen, H. & Chen, F. 2020. A systematic review and meta-analysis reveals long and dispersive incubation period of COVID-19. *MedRxiv*.
65. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J. & Prescott, H. C. 2020. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 324, 782-93.
66. He, X., Lau, E. H., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y. & Tan, X. 2020. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*, 26, 672-5.
67. Böhmer, M. M., Buchholz, U., Corman, V. M., Hoch, M., Katz, K., Marosevic, D. V., Böhm, S., Woudenberg, T., Ackermann, N. & Konrad, R. 2020. Investigation of a

- COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*, 20, 920-8.
68. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P. & Rothe, C. 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581, 465-9.
69. Arons, M. M., Hatfield, K. M., Reddy, S. C., Kimball, A., James, A., Jacobs, J. R., Taylor, J., Spicer, K., Bardossy, A. C. & Oakley, L. P. 2020. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *New England journal of medicine*, 382, 2081-90.
70. van Kampen, J. J. A., van de Vijver, D. A. M. C., Fraaij, P. L. A., Haagmans, B. L., Lamers, M. M., Okba, N., van den Akker, J. P. C., Endeman, H., Gommers, D. A. M. P. J., Cornelissen, J. J., Hoek, R. A. S., van der Eerden, M. M., Hesselink, D. A., Metselaar, H. J., Verbon, A., de Steenwinkel, J. E. M., Aron, G. I., van Gorp, E. C. M., van Boheemen, S., Voermans, J. C., Boucher, C. A. B., Molenkamp, R., Koopmans, M. P. G., Geurtsvankessel, C. & van der Eijk, A. A. 2021. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nature Communications*, 12, 267.
71. Aydiillo, T., Gonzalez-Reiche, A. S., Aslam, S., van de Guchte, A., Khan, Z., Obla, A., Dutta, J., van Bakel, H., Aberg, J. & García-Sastre, A. 2020. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. *New England journal of medicine*, 383, 2586-8.
72. Schilling, J., Lehfeld, A.-S., Schumacher, D., Diercke, M., Buda, S., Haas, W. & Group, R. C.-S. 2020. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring*.
73. Schilling, J., Tolksdorf, K., Marquis, A., Faber, M., Pfoch, T., Buda, S., Haas, W., Schuler, E., Altmann, D., Grote, U., Diercke, M. & Group, R. C.-S. 2021. Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 64, 1093-106.
74. Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C., Voshaar, T., Malzahn, J., Schillinger, G., Klauber, J., Janssens, U., Marx, G. & Weber-Carstens, S. 2020. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 853-62.
75. Mostert, C., Hentschker, C., Scheller-Kreinsen, D., Günster, C., Malzahn, J. & Klauber, J. 2021. Auswirkungen der Covid-19-Pandemie auf die Krankenhausleistungen im Jahr 2020. In: Klauber, J., Wasem, J., Beivers, A. & Mostert, C. (eds.) *Krankenhaus-Report 2021: Versorgungsketten – Der Patient im Mittelpunkt*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

76. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) 2022. *DIVI-Intensivregister Tagesreport vom 07.03.2022*. [Online]. Verfügbar unter: www.intensivregister.de [Zugriff am 07.03.2022].
77. Li, R. & Qin, C. 2021. Expression pattern and function of SARS-CoV-2 receptor ACE2. *Biosafety and Health*, 3, 312-8.
78. Schulte-Schrepping, J., Reusch, N., Paclik, D., Baßler, K., Schlickeiser, S., Zhang, B., Krämer, B., Krammer, T., Brumhard, S. & Bonaguro, L. 2020. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cell*, 182, 1419-40. e23.
79. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H. & Tzankov, A. 2020. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383, 120-8.
80. Teuwen, L.-A., Geldhof, V., Pasut, A. & Carmeliet, P. 2020. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*, 20, 389-91.
81. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M. & Yu, T. 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 475-81.
82. Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A. & Gottlieb, M. 2020. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, 38, 1504-7.
83. Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., Hazzan, A. D., Fishbane, S., Jhaveri, K. D. & Abate, M. 2020. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney international*, 98, 209-18.
84. Uginet, M., Breville, G., Assal, F., Lövblad, K. O., Vargas, M. I., Pugin, J., Serratrice, J., Herrmann, F. R., Lalive, P. H. & Allali, G. 2021. COVID-19 encephalopathy: Clinical and neurobiological features. *Journal of Medical Virology*.
85. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B. & Gu, X. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395, 1054-62.
86. Cummings, M. J., Baldwin, M. R., Abrams, D., Jacobson, S. D., Meyer, B. J., Balough, E. M., Aaron, J. G., Claassen, J., Rabhani, L. E. & Hastie, J. 2020. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*, 395, 1763-70.
87. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF) 2021. *S1-Leitlinie - Post-COVID/Long-COVID (Stand: 12.07.2021)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf [Zugriff am 12.03.2022].

88. World Health Organization (WHO) 2021. *Klinische Falldefinition einer Post-COVID-19-Erkrankung gemäß Delphi-Konsens (6. Oktober 2021)* [Online]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350195/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-ger.pdf?sequence=1&isAllowed=y;%20https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [Zugriff am 12.03.2022].
89. Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., Penfold, R. S., Bowyer, R. C., Pujol, J. C., Klaser, K., Antonelli, M., Canas, L. S., Molteni, E., Modat, M., Jorge Cardoso, M., May, A., Ganesh, S., Davies, R., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Astley, C. M., Joshi, A. D., Merino, J., Tsereteli, N., Fall, T., Gomez, M. F., Duncan, E. L., Menni, C., Williams, F. M. K., Franks, P. W., Chan, A. T., Wolf, J., Ourselein, S., Spector, T. & Steves, C. J. 2021. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*, 27, 626-31.
90. Augustin, M., Schommers, P., Stecher, M., Dewald, F., Gieselmann, L., Gruell, H., Horn, C., Vanshylla, K., Di Cristanziano, V. & Osebold, L. 2021. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health-Europe*, 6, 100122.
91. Siddiqi, H. K. & Mehra, M. R. 2020. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The journal of heart and lung transplantation*, 39, 405.
92. World Health Organization (WHO) 2021. *Living guidance for clinical management of COVID-19 (25 January 2021)* [Online]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338882/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-eng.pdf> [Zugriff am 12.03.2022].
93. Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D. & Inglesby, P. 2020. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*, 584, 430.
94. Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J. E. & Tokuyama, M. 2020. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588, 315-20.
95. Ortolan, A., Lorenzin, M., Felicetti, M., Doria, A. & Ramonda, R. 2020. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 99, 496-504.
96. Adams, S. H., Park, M. J., Schaub, J. P., Brindis, C. D. & Irwin Jr, C. E. 2020. Medical vulnerability of young adults to severe COVID-19 illness—data from the national health interview survey. *Journal of Adolescent Health*, 67, 362-8.
97. Popkin, B. M., Du, S., Green, W. D., Beck, M. A., Algaith, T., Herbst, C. H., Alsukait, R. F., Alluhidan, M., Alazemi, N. & Shekar, M. 2020. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*, 21, e13128.

98. Public Health England 2020. *Excess weight and COVID-19: insights from new evidence*. [Online]. Verfügbar unter: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/907966/PHE_insight_Excess_weight_and_COVID-19_FINAL.pdf [Zugriff am 12.03.2022].
99. Nguyen, L. H., Drew, D. A., Graham, M. S., Joshi, A. D., Guo, C.-G., Ma, W., Mehta, R. S., Warner, E. T., Sikavi, D. R. & Lo, C.-H. 2020. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *The Lancet Public Health*, 5, e475-e83.
100. Clift, A. K., Coupland, C. A., Keogh, R. H., Hemingway, H. & Hippisley-Cox, J. 2021. COVID-19 mortality risk in Down syndrome: results from a cohort study of 8 million adults. *Annals of internal medicine*, 174, 572-6.
101. Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., Kew, T., Debenham, L., Llavall, A. C., Dixit, A. & Zhou, D. 2020. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 370.
102. Wei, S. Q., Bilodeau-Bertrand, M., Liu, S. & Auger, N. 2021. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 193, E540-E8.
103. Mantovani, A., Rinaldi, E., Zusi, C., Beatrice, G., Saccomani, M. D. & Dalbeni, A. 2021. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatric research*, 89, 733-7.
104. Autorengruppe Corona-KiTa-Studie 2021. 4. *Quartalsbericht (II/2021)*. DJI. [Online]. Verfügbar unter: <https://corona-kita-studie.de/quartalsberichte-der-corona-kita-studie> [Zugriff am 12.03.2022].
105. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2021. *Families & Children (Stand: 02.08.2021)* [Online].
106. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 (Stand: 12.01.2022)* [Online].
107. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *Wochenberichte zu COVID-19* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte_Tab.html [Zugriff am 02.03.2022].
108. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) (Stand: 28.02.2022)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html;jsessionid=8E7D4471F8EF60421E975824032F57F2.internet082?nn=13490888 [Zugriff am 02.03.2022].

109. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *Kontaktpersonen-Nachverfolgung bei SARS-CoV-2-Infektionen (Stand: 14.01.2022)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html;jsessionid=1610A7A0CDA4A3FE08D54F12013C9BD7.internet091?nn=13490888 [Zugriff am 02.03.2022].
110. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Aktualisierung der ControlCOVID-Strategie zur Vorbereitung auf den Herbst/Winter 2021/22 (Stand: 22.09.2021)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Downloads/control-covid-2021-09-22.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am 22.09.2021].
111. Robert Koch-Institut (RKI) 2020. *Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2) (Stand: 23.12.2020)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Faldefinition.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].
112. European Medicines Agency (EMA) 2022. *Comirnaty - Tozinameran/COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)* [Online].
113. European Medicines Agency (EMA) 2022. *Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) - COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna> [Zugriff am 02.03.2022].
114. European Medicines Agency (EMA) 2022. *Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) - COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca> [Zugriff am 02.03.2022].
115. European Medicines Agency (EMA) 2022. *COVID-19 Vaccine Janssen - COVID-19 vaccine (Ad26.COVS2-S [recombinant])* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen> [Zugriff am 02.03.2022].
116. European Medicines Agency (EMA) 2022. *Nuvaxovid - COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid> [Zugriff am 07.03.2022].
117. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Epidemiologisches Bulletin (33/2021), STIKO: 9. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung | Genombasierte Surveillance von Campylobacter (Stand: 19.08.2021)* [Online].
118. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Epidemiologisches Bulletin (38/2021), COVID-19-Impfempfehlung der STIKO: Empfehlung für Schwangere und Stillende (Stand: 23.09.2021)* [Online].

119. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *Epidemiologisches Bulletin (2/2022), STIKO: 16. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung | COVID-19-Surveillance in Krankenhäusern (Stand: 13.01.2022)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/02_22.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].
120. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Epidemiologisches Bulletin (48/2021), STIKO: 14. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung | Reiseassoziierte Infektionskrankheiten 2020 (Stand: 02.12.2021)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/48_21.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].
121. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
122. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
123. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Stand: 07.01.2022)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].
124. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante (Stand: 06.01.2022)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].
125. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF) 2021. *S2e-Leitlinie - SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte (Stand: 12.12.2021)*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-054_S2e_SARS-CoV-2%20und%20COVID-19/053-054_S2e%20Coronavirus_V21_12-12-2021.pdf [Zugriff am 06.04.2021].
126. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF); Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) 2021. *Stellungnahme zu Molnupiravir (Behandlung von nicht-hospitalisierten Patient*innen mit COVID-19 und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf) (Stand: 08.12.2021)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/molnupiravir-stellungnahme-20211209k.pdf> [Zugriff am 12.03.2022].
127. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF); Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für

- Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) 2021. *Stellungnahme zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Behandlung von nicht-hospitalisierten Patient*innen mit COVID-19 und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf)* (Stand: 21.12.2021) [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/nirmatrelvir-stellungnahme-20211222.pdf> [Zugriff am 12.03.2022].
128. European Medicines Agency (EMA) 2020. *EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation* (Stand: 18.09.2020) [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation_en.pdf [Zugriff am 12.03.2022].
129. AbZ-Pharma GmbH 2021. *Fachinformation Dexamethason AbZ Injektionslösung*. Stand: Dezember 2021. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011421> [Zugriff am 16.02.2021].
130. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Veklury: EPAR - Product information* (Stand: 22.12.2021) [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf [Zugriff am 12.03.2022].
131. European Medicines Agency (EMA) 2022. *RoActemra: EPAR - Product information* (Stand: 21.02.2022) [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf [Zugriff am 12.03.2022].
132. Swedish Orphan Biovitrum AB 2021. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Kineret*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_de.pdf [Zugriff am 12.03.2022].
133. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19* (Stand: 28.02.2022) [Online]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf [Zugriff am 12.03.2022].
134. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. *Gesamtübersicht der pro Tag ans RKI übermittelten Fälle und Todesfälle* (Stand: 07.03.2022). [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Fallzahlen_Gesamtuebersicht.html;jsessionid=8EEB113B15404FD48795960DD22FE389.internet061?nn=13490888 [Zugriff am 07.03.2022].
135. World Health Organization (WHO) 2021. *Therapeutics and COVID-19. Living Guideline 24. September 2021*. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3> [Zugriff am 12.03.2022].

136. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. *Beschaffung und Verteilung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur Therapie von bestimmten COVID-19 Patientengruppen mit Risikofaktoren (Stand: 29.01.2021)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/BMG-Beschaffung-MAK.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].
137. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Xevudy: EPAR - Product information (Stand: 21.12.2021)*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_en.pdf [Zugriff am 12.03.2022].
138. European Medicines Agency (EMA) 2021. *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) (Stand: 22.12.2021)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/paxlovid-pf-07321332-ritonavir-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution_en.pdf [Zugriff am 12.03.2022].
139. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to Member States for unauthorised product Lagevrio (molnupiravir) (Stand: 19.11.2021)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf [Zugriff am 12.03.2022].
140. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2022. *Coronavirus und COVID-19 - Biomedizinische Arzneimittel* [Online]. Verfügbar unter: https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html;jsessionid=7C0D96C815B4123F056EECA2A8338424.intranet222?nn=169730&cms_pos=5 [Zugriff am 28.02.2022].
141. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2022. *COVID-19 Arzneimittel - Informationen zu Lagevrio® und Paxlovid®* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19-arzneimittel.html> [Zugriff am 28.02.2022].
142. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz und das Bundesamt für Justiz 2022. *Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG). § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern* [Online]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_7.html [Zugriff am 02.03.2022].
143. National Institutes of Health (NIH) 2021. *COVID-19 Treatment Guidelines Panel - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (Stand: 19.10.2021)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> [Zugriff am 14.03.2022].

144. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) 2021. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 (Stand: 08.12.2021).
145. Tenenbaum, T., Kobbe, R., Speth, F., Simon, A. & Neubert, J. 2020. *Stellungnahme der DGPI, GPP, API, GKJR, DGPK und STAKOB zur klinischen Präsentation und zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 – Update November 2020* [Online]. Verfügbar unter: <https://dgpi.de/wp-content/uploads/2020/11/COVID-19-Therapie-Stellungnahme-2020-11-28.pdf> [Zugriff am 12.03.2022].

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 3-6 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 3.2.5). 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 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Casirivimab/Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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*	bei Bedarf	einmalig	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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*	bei Bedarf	patient:innen-individuell	patient:innen-individuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient:in und die entsprechende Patient:innengruppe angegeben werden.</i></p> <p>* Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen [1; 2].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Casirivimab/Imdevimab ist im gegenständlichen Anwendungsgebiet zugelassen zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung 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 [1; 2].

Gemäß aktueller Fachinformation soll Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung als eine einmalige intravenöse Infusion verabreicht werden. Casirivimab/Imdevimab sind innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome zu verabreichen. Die Infusion ist über 20–30 Minuten zu verabreichen [1; 2].

Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patient:innenindividuell optimierte Behandlung der COVID-19-Erkrankung gewährleistet. Derzeit orientiert sich die Behandlung der COVID-19-Erkrankung an der klinischen Ausprägung (mild, moderat, schwer) mit den vorliegenden Symptomen. Ein überwiegender Anteil der Patient:innen mit einer COVID-19-Erkrankung kann ambulant (d. h. in häuslicher Isolation) betreut werden. Bei diesen Patient:innen in ambulanter Betreuung können supportive Maßnahmen z. B. Analgetika oder Antipyretika beinhalten. Es sind aber auch nicht-medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) denkbar [3].

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie im Weiteren hinsichtlich Therapiekosten sind stets patientenindividuell unterschiedlich und nicht eindeutig zu bestimmen. Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Casirivimab/Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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*	bei Bedarf	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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*	bei Bedarf	patient:innenindividuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient:in und die entsprechende Patient:innengruppe angegeben werden.</i></p> <p>* Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen [1; 2].</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innen gruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Casirivimab/ Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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*	1 Tag	600 mg Casirivimab 600 mg Imdevimab	600 mg Casirivimab 600 mg Imdevimab
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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*	patient:innen-individuell	patient:innen-individuell	patient:innenindividuell
* Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen [1; 2].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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).

Gemäß aktueller Fachinformation beträgt die Dosierung zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht insgesamt 1200 mg Ronapreve® (d. h. 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab), verabreicht als einmalige intravenöse Gabe [1; 2].

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Casirivimab/Imdevimab	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	patient:innenindividuell	patient:innenindividuell

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

Laut seiner Allgemeinverfügung vom 14.03.2022 hat das BMG zur Versorgung der Bevölkerung und zur gezielten Behandlung von COVID-19-Erkrankten Arzneimittel mit monoklonalen Antikörpern zentral beschafft. Dazu zählt auch das zu bewertende Arzneimittel Casirivimab/Imdevimab. Die vom BMG beschafften monoklonalen Antikörper werden, auch so weit zwischenzeitlich in der Europäischen Union eine Genehmigung zum Inverkehrbringen erteilt worden ist, zunächst noch nicht auf dem üblichen Vertriebsweg zur Verfügung stehen. Eine Versorgung mit diesen monoklonalen Antikörpern ist bis auf weiteres nur aus den vom Bundesministerium für Gesundheit zuvor beschafften Beständen des jeweiligen Arzneimittels möglich [4].

Daher ist das zu bewertende Arzneimittel derzeit nicht in der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit entsprechenden Preisen gelistet [5]. Den Krankenkassen entstehen keine Kosten für die Erstattung von Casirivimab/Imdevimab.

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 3-10 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 3.2.5). 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 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Casirivimab/Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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*	Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patient:innen	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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*	patient:innen-individuell	patient:innen-individuell	patient:innen-individuell
* Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen [1; 2].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß aktueller Fachinformation kann Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung als einmalige Gabe als intravenöse Infusion gegeben werden. Die Infusion ist über 20–30 Minuten zu verabreichen [1; 2].

Weitere zusätzlich notwendige Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) fallen dabei regelmäßig keine an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patient:innen (GOP 88400)	360 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der aktuell geltenden Verordnung zur Vergütung der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern (MAKV, Monoklonale-Antikörper-Verordnung) wird für die vertragsärztlichen Leistungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern erbracht werden, jeweils eine einheitliche pauschale Vergütung gewährt (§ 2 Abs. 1 S. 1) [6; 7]. Darunter fällt auch die Anwendung von Casirivimab/Imdevimab.

Gemäß § 2 Abs. 2 S. 2 MAKV beträgt die Vergütung ab dem 15.03.2022 für die Anwendung bei einem/r mit SARS-CoV-2 infizierten Patient:in 360 € [6; 7]. Diese Leistung wird in der vertragsärztlichen Versorgung über die bereits bestehende Gebührenordnungsposition (GOP) 88400 gegenüber den Krankenkassen abgerechnet [8].

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Casirivimab/Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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*	Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patient:innen	360 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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	patient:innenindividuell	patient:innenindividuell
* Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen [1; 2].			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Casirivimab / Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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	nicht zutreffend	360 €	entfällt	360 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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	patient:innen-individuell	patient:innen-individuell	patient:innen-individuell	patient:innen-individuell
Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen [1; 2].					

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 aktuelle und zukünftige Versorgungssituation im gegenständlichen Anwendungsgebiet lässt sich aufgrund des hoch-dynamischen COVID-19-Pandemiegesehens nur schwer einschätzen. Fundierte Angaben zu Patient:innenpräferenzen sind nicht bekannt.

Da das zu bewertende Arzneimittel im gegenständlichen Anwendungsgebiet nur einmalig angewandt wird, ist nicht von Therapieabbrüchen auszugehen.

Laut einem gemeinsamen Informationsschreiben des BMG und des PEI vom 10.01.2022 ist die Antikörperkombination Casirivimab/Imdevimab bei der sich aktuell ausbreitenden Omikron-Variante des SARS-CoV-2 nicht wirksam. Darauf deuten erste *In-vitro*-Neutralisationstests des zugelassenen Arzneimittels hin. Gegenüber der Delta-Variante und anderen derzeit zirkulierenden Virusvarianten habe das Arzneimittel seine Neutralisationsaktivität behalten und demzufolge „wahrscheinlich seine Wirkung“ [9].

Auf Basis dieser Angaben lassen sich keine genauen Versorgungsanteile abschätzen.

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.

Aus den oben genannten Gründen ist nicht von einer Änderung der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten auszugehen.

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 Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT.

Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen basieren auf der aktuell geltenden Verordnung zur Vergütung der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern (MAKV).

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. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
2. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-126 Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung von COVID-19.
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. *Bekanntmachung der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 vom 14. März 2022.* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/9bDT7bbaEK814ezQP62/content/9bDT7bbaEK814ezQP62/BAnz%20AT%2018.03.2022%20B3.pdf?inline> [Zugriff am 06.04.2022].
5. Lauer-Fischer GmbH 2022. *Lauer Taxe Online: Stand: 07.03.2022.* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff am 07.03.2022].

6. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2021. *Verordnung zur Vergütung der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern (Monoklonale-Antikörper-Verordnung - MAKV) (Ausfertigungsdatum: 21.04.2021)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/makv/BJNR611210021.html> [Zugriff am 12.03.2022].
7. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2022. *Verordnung zur Änderung der Monoklonale-Antikörper-Verordnung und der Coronavirus-Schutzmasken-Verordnung (Stand 09.03.2022)*. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/Fc8kqma2ucWBaWaH5RS/content/Fc8kqma2ucWBaWaH5RS/BAnz%20AT%2010.03.2022%20V2.pdf?inline> [Zugriff am 06.04.2022].
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2022. *COVID-19: Therapie und Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern - Hinweise für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte (Stand: 16.03.2022)*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/PraxisInfo_Coronavirus_Therapie_Monoklonale_Antikoeper.pdf [Zugriff am 06.04.2022].
9. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. *Informationsschreiben von BMG und PEI: Casirivimab/Imdevimab („Ronapreve“) 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung; stark verminderte Neutralisierungseigenschaften des Volllängen-Spikeproteins der Omikron-Variante durch die Antikörper-Kombination Casirivimab/Imdevimab* [Online]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/2022-01-10_Schreiben_BMG_PEI_Casirivimab_Imdevimab.pdf [Zugriff am 12.03.2022].

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 folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Ronapreve® (Mehrdosendurchstechflaschen/Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung) entnommen. Dabei wurden die Abschnitte 4.2–4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt [1; 2]. Die Anwendung soll unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Anaphylaxie, möglich ist. Die Patient:innen sind nach der Anwendung gemäß lokaler medizinischer Praxis zu überwachen.

Dosierung

Behandlung

Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion (siehe Tabelle 3-14) verabreicht werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

Casirivimab und Imdevimab sind innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome zu verabreichen.

Prophylaxe

Postexpositionsprophylaxe

Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht werden (siehe Tabelle 3-14 und Subkutane Injektion

Ausführliche Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung von Ronapreve, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die subkutanen Injektionen von Casirivimab und Imdevimab sind nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen zu verabreichen (in die Oberschenkel, die Außenseiten der Oberarme oder den Bauch, mit 5 cm Abstand zu Bauchnabel und Gürtellinie).

Tabelle 3-15).

Casirivimab und Imdevimab sind so bald wie möglich nach Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*) infizierten Person zu verabreichen.

Präexpositionsprophylaxe

Die Initialdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht werden (siehe Tabelle 3-14 und Subkutane Injektion

Ausführliche Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung von Ronapreve, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die subkutanen Injektionen von Casirivimab und Imdevimab sind nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen zu verabreichen (in die Oberschenkel, die Außenseiten der Oberarme oder den Bauch, mit 5 cm Abstand zu Bauchnabel und Gürtellinie).

Tabelle 3-15). Folgedosen betragen 300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion und können alle 4 Wochen verabreicht werden, bis keine Prophylaxe mehr erforderlich ist. Es liegen keine Daten zu Wiederholungsdosen über einen längeren Zeitraum als 24 Wochen (6 Dosen) vor.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis von Ronapreve bei einer wiederholten Anwendung zur Präexpositionsprophylaxe versäumt wurde, ist diese so bald wie möglich nachzuholen. Anschließend ist das Dosierungsschema anzupassen, damit der erforderliche Abstand zwischen den Dosen eingehalten werden kann.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Casirivimab und Imdevimab bei Kindern im Alter von < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ronapreve ist nur zur intravenösen oder subkutanen Anwendung bestimmt.

Intravenöse Infusion

Für detaillierte Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung von Ronapreve, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Tabelle 3-14: Empfohlene Anweisungen zur Verdünnung von Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) als intravenöse Infusion

Indikation	Dosis Ronapreve	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aufzuziehendes Volumen, das aus jeder entsprechenden Durchstechflasche in einen mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten 50–250 ml Infusionsbeutel zur gleichzeitigen Verabreichung gespritzt wird
Behandlung, Postexpositionsprophylaxe (Einzeldosis), Präexpositionsprophylaxe (Initialdosis)	600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab	10 ml	2,5 ml Casirivimab aus zwei 300-mg-Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung 2,5 ml Imdevimab aus zwei 300-mg-Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung 5 ml Casirivimab aus einer 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflasche 5 ml Imdevimab aus einer 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflasche
Präexpositionsprophylaxe (Wiederholungs-dosis)	300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab	5 ml	2,5 ml Casirivimab 300-mg-Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung/ aus einer 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflasche 2,5 ml Imdevimab 300-mg-Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung/ aus einer 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflasche

Die Infusion ist über 20–30 Minuten zu verabreichen. Die Infusionsrate kann verlangsamt oder unterbrochen oder die Infusion abgebrochen werden, wenn der Patient Anzeichen von infusionsbedingten Ereignissen oder anderen Nebenwirkungen entwickelt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Subkutane Injektion

Ausführliche Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung von Ronapreve, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die subkutanen Injektionen von Casirivimab und Imdevimab sind nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen zu verabreichen (in die Oberschenkel, die Außenseiten der Oberarme oder den Bauch, mit 5 cm Abstand zu Bauchnabel und Gürtellinie).

Tabelle 3-15: Zubereitung von Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) zur subkutanen Injektion

Indikation	Dosis Ronapreve	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufzuziehendes Volumen für die Vorbereitung von 4 Spritzen
Behandlung, Postexpositionsprophylaxe (Einzeldosis), Präexpositionsprophylaxe (Initialdosis)	600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab	10 ml	2,5 ml Casirivimab aus zwei 300-mg-Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung 2,5 ml Imdevimab aus zwei 300-mg-Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung 2,5 ml (2 x) Casirivimab aus einer 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflasche 2,5 ml (2 x) Imdevimab aus einer 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflasche
Indikation	Dosis Ronapreve	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufzuziehendes Volumen für die Vorbereitung von 2 Spritzen
Präexpositionsprophylaxe (Wiederholungsdosis)	300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab	5 ml	2,5 ml Casirivimab aus einer 300-mg-Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung/ aus einer 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflasche 2,5 ml Imdevimab aus einer 300-mg-Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung/ aus einer 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflasche

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Aktivität gegen SARS-CoV-2-Varianten

Bei der Entscheidung über den Einsatz von Ronapreve zur Behandlung oder Prophylaxe sind die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Ronapreve zu berücksichtigen. Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Wenn molekulare Test- oder Sequenzierungsdaten zur Verfügung stehen, sind diese bei der Auswahl der antiviralen Therapie zu berücksichtigen, um eine Anwendung bei SARS-CoV-2-Varianten auszuschließen, die nachweislich eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Ronapreve aufweisen.

Subkutane Anwendung zur Behandlung von COVID-19

Die klinische Wirksamkeit von Ronapreve bei subkutaner Anwendung zur Behandlung von COVID-19 wurde nicht in klinischen Prüfungen untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab in den ersten 48 Stunden nach subkutaner Anwendung von 600 mg jedes monoklonalen Antikörpers deutet auf eine geringere Serumexposition im Vergleich zur intravenösen Anwendung der gleichen Dosis hin. Es ist nicht bekannt, ob Unterschiede in der anfänglichen systemischen Exposition zu Unterschieden in der klinischen Wirksamkeit führen. Es wird empfohlen, die subkutane Anwendung nur dann zu wählen, wenn eine intravenöse Anwendung nicht möglich ist und zu einer Verzögerung der Behandlung führen würde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie wurden bei der Anwendung von Casirivimab und Imdevimab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei der intravenösen Anwendung von Casirivimab und Imdevimab beobachtet.

Die in klinischen Studien beobachteten infusionsbedingten Reaktionen waren meist von mittlerem Schweregrad und wurden typischerweise während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion beobachtet. Die häufig berichteten Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schwindelgefühl (oder Synkope), Hautausschlag, Urtikaria und Flush. Infusionsbedingte Reaktionen können sich jedoch als schwere oder lebensbedrohliche Ereignisse präsentieren und andere Anzeichen und Symptome umfassen.

Wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, kann die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder abgebrochen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Casirivimab und Imdevimab sind monoklonale Antikörper, die nicht über die Niere ausgeschieden oder durch Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt werden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auftreten, die über die Niere ausgeschieden werden oder die Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Casirivimab und Imdevimab bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität

wurden nicht durchgeführt. Es ist bekannt, dass humane Immunglobulin-G1 (IgG1)-Antikörper die Plazentaschranke überwinden. Es ist nicht bekannt, ob der potenzielle Übergang von Casirivimab und Imdevimab einen Behandlungsnutzen oder ein Behandlungsrisiko für den sich entwickelnden Fetus darstellt. Da Casirivimab und Imdevimab sich jedoch direkt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richten und in den Studien zur Kreuzreaktivität von Geweben keine Kreuzreaktivität mit reproduktivem oder fötalem Gewebe festgestellt wurde, sind negative Auswirkungen auf den sich entwickelnden Fötus nicht zu erwarten. Ronapreve sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Fetus unter Berücksichtigung aller damit verbundenen gesundheitlichen Faktoren rechtfertigt. Wenn eine Frau während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte sie darüber informiert werden, dass nicht bekannt ist, ob ein potenzielles Risiko für den Fetus besteht.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Casirivimab und Imdevimab in die Muttermilch übergehen. Es ist jedoch bekannt, dass maternales IgG während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergeht. Da Casirivimab und Imdevimab sich direkt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richten, und im Hinblick auf die geringe systemische Resorption nach oraler Aufnahme von Antikörpern, kann die Anwendung von Ronapreve während der Stillzeit, wenn klinisch indiziert, in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ronapreve hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Dosen bis zu jeweils 4 000 mg Casirivimab und Imdevimab (etwa das 7-Fache der empfohlenen Dosis) wurden in klinischen Studien verabreicht. Das Sicherheitsprofil für 8 000 mg intravenös unterschied sich nicht wesentlich von dem für die empfohlene Dosis.

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Casirivimab und Imdevimab. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Zusammen verpackte 300-mg-Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung

Nach der ersten Punktion: Das Arzneimittel ist sofort anzuwenden, eventuelle Restmengen sind zu verwerfen.

Zusammen verpackte 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflaschen

Nach der ersten Punktion: Wenn das Arzneimittel in der Durchstechflasche nicht sofort verwendet wird, kann es 16 Stunden lang bei Raumtemperatur bis 25 °C oder höchstens 48 Stunden lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden. Außerhalb dieser Zeiten und Bedingungen liegt die Aufbewahrung nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

Verdünnte Lösung für die intravenöse Anwendung

Die Lösung in der Durchstechflasche muss vor der Anwendung verdünnt werden. Die zubereitete Infusionslösung ist für den sofortigen Gebrauch bestimmt. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25 °C) und für 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nach Anbruch nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Falls gekühlt, die Infusionsbeutel vor der Verabreichung etwa 30 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Aufbewahrung der Spritzen für die subkutane Anwendung

Die vorbereiteten Spritzen sollten sofort angewendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25 °C) und für 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Wenn die vorbereiteten Spritzen nicht sofort verwendet werden, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Vorbereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Falls gekühlt, die Spritzen vor der Verabreichung etwa 10–15 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von Ronapreve für die Infusion

Ronapreve muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden:

1. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.
 - Keiner direkten Wärme aussetzen.
 - Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
2. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, muss die Durchstechflasche verworfen und durch eine neue Durchstechflasche ersetzt werden.
 - Die Lösung in jeder Durchstechflasche sollte klar bis leicht opaleszent sowie farblos bis blassgelb sein.
3. Einen mit entweder 50 ml, 100 ml, 150 ml oder 250 ml 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel (aus Polyvinylchlorid [PVC] oder Polyolefin [PO]) zur Hand nehmen.
4. Das erforderliche Volumen von Casirivimab und Imdevimab mit einer sterilen Spritze und Nadel aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufziehen und in einen mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel spritzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 3-14).
5. Die Lösung vorsichtig durch Umdrehen des Infusionsbeutels mischen. Nicht schütteln.
6. Ronapreve enthält keine Konservierungsstoffe, daher sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verabreicht werden.

Anwendung von Ronapreve als Infusion

- Die empfohlenen Materialien für die Infusion bereitlegen:
 - Infusionsset aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE)-beschichtetem PVC oder Polyurethan (PU)
 - Inline- oder Add-on-Filter (0,2 µm bis 5 µm) aus Polyethersulfon, Polysulfon oder Polyamid für die intravenöse Anwendung.
- Das Infusionsset am Infusionsbeutel anschließen.
- Bereiten Sie das Infusionsset vor.
- Die gesamte Infusionslösung im Beutel per Pumpe oder mittels Schwerkraft über eine intravenöse Leitung mit einem sterilen Inline- oder Add-on-Filter zur Infusion (0,2 µm bis 5 µm) aus Polyethersulfon, Polysulfon oder Polyamid verabreichen.
- Die zubereitete Infusionslösung nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreichen. Die Kompatibilität der Infusion von Casirivimab und Imdevimab mit anderen Infusionslösungen und Arzneimitteln als mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung ist nicht bekannt.
- Nach Abschluss der Infusion den Schlauch mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung spülen um sicherzustellen, dass die erforderliche Dosis komplett verabreicht wurde.
- Die Patienten sind nach der Infusion gemäß lokaler medizinischer Praxis zu überwachen.

Zubereitung von Ronapreve für die subkutane Injektion

Die Durchstechflasche(n) mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Keiner direkten Wärme aussetzen.

Die Durchstechflaschen nicht schütteln.

Die Durchstechflasche(n) mit Casirivimab und Imdevimab vor der Verwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, muss die Durchstechflasche verworfen und durch eine neue Durchstechflasche ersetzt werden. Die Lösung in jeder Durchstechflasche sollte klar bis leicht opaleszent sowie farblos bis blassgelb sein.

1. Ronapreve sollte unter Verwendung der zutreffenden Anzahl von Spritzen zubereitet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 3-15). 3-ml- oder 5-ml-Polypropylenspritzen mit Luer-Anschluss und 21G-Transferradeln bereitlegen.

2. Das erforderliche Volumen von Casirivimab und Imdevimab mit einer sterilen Spritze und Nadel aus jeder entsprechenden Durchstechflasche in die jeweilige Spritze aufziehen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 3-15), d. h. in insgesamt 4 Spritzen für die kombinierte Gesamtdosis von 1 200 mg und in insgesamt 2 Spritzen für die kombinierte Gesamtdosis von 600 mg. Verbleibendes Arzneimittel wie in Abschnitt 6.3 der Fachinformation beschrieben lagern.
3. Die 21G-Transferradel durch eine 25G- oder 27G-Nadel für die subkutane Injektion ersetzen.
4. Dieses Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe, daher sollten die vorbereiteten Spritzen sofort verabreicht werden. Falls eine sofortige Verabreichung nicht möglich ist, die vorbereiteten Casirivimab- und Imdevimab-Spritzen im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 24 Stunden aufbewahren. Falls gekühlt, die Spritzen vor der Verabreichung etwa 10–15 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Anwendung von Ronapreve als subkutane Injektion

- Für die Verabreichung der 1 200-mg-Dosis von Ronapreve (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab) 4 Spritzen bereitlegen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 3-15) und für die subkutanen Injektionen vorbereiten.
- Für die Verabreichung der 600-mg-Dosis von Ronapreve (300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab) 2 Spritzen bereitlegen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 3-15) und für die subkutanen Injektionen vorbereiten.
- Aufgrund des Volumens sind die subkutanen Injektionen nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen zu verabreichen (in die Oberschenkel, die Außenseiten der Oberarme oder den Bauch, mit 5 cm Abstand zu Bauchnabel und Gürtellinie).

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die folgenden Punkte sind bei der Verwendung und Entsorgung von Spritzen und anderen scharfen medizinischen Gegenständen strikt einzuhalten:

- Nadeln und Spritzen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Alle gebrauchten Nadeln und Spritzen in einen Behälter für scharfe Gegenstände geben (stichfester Einwegbehälter).

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.

Gemäß Annex IIB des europäischen öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR, European Public Assessment Report) ist Ronapreve ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt [3].

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.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Annex IID [3] genannt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Nicht zutreffend.

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.

Tabelle 3-16: Angaben zu Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Anwendung während der Schwangerschaft	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit Gebrauchsinformation, Abschnitt 2</p> <p>Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation</p> <p>Rechtsstatus: Die Kombination von Casirivimab und Imdevimab unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Präsentation von periodischen und kumulativen Daten in PBRERs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>COVID-PR (COVID-19 International Drug Pregnancy Registry), Abschlussbericht geplant in Q4 2027</p>

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

Nicht zutreffend.

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.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

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.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Fachinformation von Carvimab/Imdevimab [1; 2], EPAR [3] und der Risk-Management-Plan (EU-RMP) [4].

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. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
2. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Assessment report. Ronapreve. International non-proprietary name: casirivimab / imdevimab.* [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ronapreve-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff am 12.03.2022].
4. Roche Registration GmbH 2021. EU Risk Management Plan for Ronapreve®/Casirivimab and Imdevimab.

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 3-11 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 3-11 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 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels 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)
	n.z.	n.z.	n.z.
Abkürzung: n.z.: nicht zutreffend			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Casirivimab/Imdevimab hat den Stand vom März 2022 [1; 2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
2. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.