

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remdesivir (Veklury®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

*Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019
(COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (im Alter von
4 Wochen bis <18 Jahren)*

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

Stand: 14.10.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| 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..... | 8 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 17 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 18 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 20 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 20 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 34 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 41 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 44 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 45 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 46 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 47 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 52 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 52 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 56 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 58 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 59 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 62 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 63 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 64 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 65 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 67 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 67 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 73 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 74 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 74 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 75 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 75 |
| 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..... | 79 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 3-1: Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten | 12 |
| Tabelle 3-2: Erfasste Symptome für COVID-19-Fälle in Deutschland (Meldedaten)..... | 27 |
| Tabelle 3-3: Am häufigsten erfasste Symptome für Kinder und Jugendliche für an das RKI im Rahmen des IfSG übermittelte Fälle während der ersten COVID-19-Welle in Deutschland ^a | 27 |
| Tabelle 3-4: Klinische Klassifikation der COVID-19 nach Schweregrad | 28 |
| Tabelle 3-5: Angenommene Entwicklung der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 über fünf Jahre | 44 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 45 |
| Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM)..... | 46 |
| Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT)..... | 53 |
| Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM und zVT) | 55 |
| Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zbAM und zVT) | 56 |
| Tabelle 3-11: Kosten des zbAM und der zVT | 58 |
| Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zbAM und zVT)..... | 60 |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 61 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient)..... | 61 |
| Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient).... | 62 |
| Tabelle 3-16: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten | 67 |
| Tabelle 3-17: Dauer der Behandlung | 68 |
| Tabelle 3-18: Empfohlene Infusionsrate – für rekonstituiertes und verdünntes RDV-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg..... | 69 |
| Tabelle 3-19: Empfohlene Infusionsrate – für rekonstituiertes und verdünntes Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg und weniger als 40 kg..... | 69 |
| Tabelle 3-20: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen..... | 74 |
| Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung | 75 |
| Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zbAM zu seiner Anwendung angeführt sind..... | 77 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|-------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: COVID-19-Stadien | 30 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ACE2 | Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) |
| AHA+L | Abstand halten, Hygiene beachten, Alltagsmasken tragen und Lüften |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| API | Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie |
| ARDS | Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome) |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| (H)CoV | (Humanes) Coronavirus |
| COVID-19 | Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019 |
| CPAP | Continuous Positive Airway Pressure |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CYP | Cytochrom P450 |
| DGKJ | Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin |
| DGP | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. |
| DGPI | Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie |
| DGPK | Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler |
| DRG | Diagnosis Related Groups |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECMO | Extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation) |
| eGFR | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EU | Europäische Union |
| FiO ₂ | Inspiratorische Sauerstoffkonzentration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKJR | Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| GPOH | Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie |
| GPP | Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie |
| Hb | Hämoglobin |
| HFNC | High-Flow Nasenkanüle (High-Flow Nasal Cannula) |
| IfSG | Infektionsschutzgesetz |
| IL | Interleukin |
| i.v. | Intravenös |
| JAK | Januskinase |
| KW | Kalenderwoche |
| LDH | Lactatdehydrogenase |
| MERS | Middle East Respiratory Syndrome |
| MIS-C | Multisystem Inflammatory Syndrome in Children |
| MW | Meldewoche |
| NIV | Nicht-invasive Beatmungstherapie (Non-Invasive Ventilation) |
| nsp | Nichtstrukturprotein |
| NT-proBNP | N-terminales Pro-B-Natriuretisches Peptid |
| OATP | Organischer Anion-Transporter (Organic Anion-Transporting Polypeptide) |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| P-gp | P-Glykoprotein |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction) |
| PIMS | Akutes hyperinflammatorisches Syndrom mit Multiorganbeteiligung (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome) |
| PaO ₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| RdRp | RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-Dependent RNA-Polymerase) |
| RDV | Remdesivir |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| (m)RNA | (Boten [Messenger]-) Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid) |
| SARS | Severe Acute Respiratory Syndrome |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SIRS | Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom |
| sO ₂ | Sauerstoffsättigung |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| SpO ₂ | Periphere kapillare Sauerstoffsättigung |
| STAKOB | Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger |
| STIKO | Ständige Impfkommission |
| STROSA | Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (Standardized Reporting Of Secondary Data Analyses) |
| suPAR | Löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor) |
| TS | Toxischer Schock |
| VOC | Besorgniserregende Variante (Variant of Concern) |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| zbAM | Zu bewertendes Arzneimittel |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Remdesivir (RDV) wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei:

- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

(siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von RDV auf:

- Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahre¹ und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren² und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

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

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

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

¹ RDV bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), wurde nach der am 3. Juli 2020 erfolgten bedingten Zulassung, respektive nach der Änderung des Anwendungsgebiets mit einer Einschränkung der Art des Sauerstoffbedarfs am 21. Dezember 2020, im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-665), so dass die in diesem Anwendungsgebiet neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die pädiatrische Population im Alter von 4 Wochen bis <12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis <40 kg umfasst.

² RDV bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wurde nach der am 20. Dezember 2021 erfolgten Zulassungserweiterung im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-789), so dass die in diesem Anwendungsgebiet neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die pädiatrische Population im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg umfasst.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT für RDV für das Anwendungsgebiet COVID-19 bei pädiatrischen Patienten hat nicht stattgefunden. Die Wahl der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für das vorliegende Anwendungsgebiet wird im folgenden Abschnitt begründet.

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

Für das erste Nutzenbewertungsverfahren zu RDV wurde im Beratungsgespräch am 12. August 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-180) als zVT für Patienten mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ vom G-BA festgelegt³. Als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von Patienten mit COVID-19 gewährleistet [3]. Im Verfahren zu RDV bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-789), wurde diese zVT ebenfalls herangezogen [4], desgleichen in den derzeit noch laufenden Verfahren zu Casirivimab/Imdevimab (Vorgangsnummer 2022-04-15-D-810) und Sotrovimab (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-817).

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

³ Die im Beratungsgespräch zum ersten Verfahren zu RDV vom G-BA festgelegte Formulierung lautete „Therapie nach Maßgabe des Arztes“. Da diese Formulierung im Verlauf des ersten Verfahrens sowie im Beschluss zu RDV vom 16. September 2021 durch die sinngleiche Formulierung „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ersetzt wurde, wird die schlussendlich im Beschluss gewählte Formulierung hier zugrunde gelegt [2].

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

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

Für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), liegen bis jetzt keine weiteren zugelassenen antiviralen Therapien vor.

Für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten (im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, sind folgende Wirkstoffe zugelassen:

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

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

Nicht zutreffend.

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der COVID-19 bei pädiatrischen Patienten liegt bisher noch kein G-BA-Beschluss vor.

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

Zur Bestimmung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse der COVID-19 bei pädiatrischen Patienten wurden die aktuellen Therapieempfehlungen nationaler Fachkreise herangezogen; diese werden in Tabelle 3-1 zusammenfassend dargestellt. Die

Behandlung einer akuten COVID-19-Infektion im Kindesalter orientiert sich vor allem an Studienergebnissen und Erfahrungen bei Erwachsenen, da bisher keine randomisierten Interventionsstudien für Kinder publiziert wurden [8]. Die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) hat gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie (API), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler (DGPK), Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP) und sowie in Zusammenarbeit mit dem Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger beim Robert-Koch-Institut (STAKOB) eine Stellungnahme zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 veröffentlicht [9]. Dieses Dokument ergänzt die „Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19“ des STAKOB [10] um pädiatrische Aspekte.

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

| Referenz | Zusammenfassung |
|--|--|
| Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 28. Februar 2022 [8] | <p>In der COVID-19 Frühphase können Patienten ohne Impfschutz mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf antiviral behandelt werden, um dieses Risiko zu reduzieren. Zur Verfügung stehen aktuell SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper, Remdesivir (≤ 7d nach Symptombeginn), Nirmatrelvir/Ritonavir (≤ 5d nach Symptombeginn) und Molnupiravir (≤ 5d nach Symptombeginn). Falls sich für eine Therapie entschieden wird, erfolgt diese als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von Verfügbarkeit, Kontraindikationen, Hospitalisierungsstatus und individuellem Patientenrisiko. Immunsupprimierte Patienten, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort bzw. humoralen Immunantwort besteht, sollten vorzugsweise mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden, welche nachweislich gegen die aktuell (02/2022) zirkulierenden Virusvarianten (einschl. Omikron) wirksam sind. Derzeit in Deutschland verfügbar und Omikron-wirksam ist der monoklonale Antikörper Sotrovimab. Alle Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf oder schwererem Erkrankungsverlauf sollen Dexamethason erhalten (WHO Skala 5-9). Patienten mit Low-Flow- oder High-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5-6) können zusätzlich mit dem JAK-1 Antagonist Baricitinib behandelt werden. Ein klinischer Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab ist nur bei Patienten mit Sauerstoffbedarf und rasch progredientem Krankheitsverlauf hin zum respiratorischen Versagen (WHO Skala (5)/(6) zu erwarten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoklonale Antikörper: Sotrovimab kann bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, in der Frühphase der Erkrankung (≤ 5 Tage nach Symptombeginn) eingesetzt werden. Immunsupprimierte Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort zu erwarten ist, sollten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn mit Sotrovimab behandelt werden (Expertenkonsens). • Remdesivir kann bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegen, in der Frühphase (≤ 7 Tage nach Symptombeginn) eingesetzt werden. Immunsupprimierte Patienten mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, können mit Remdesivir behandelt |

| Referenz | Zusammenfassung |
|---|--|
| | <p>werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist (Expertenkonsens). Es kann keine Empfehlung für oder gegen Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-Sauerstofftherapie abgegeben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirmatrelvir/Ritonavir kann bei erwachsenen Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegen, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Hinweis: Aufgrund des hohen Wechselwirkungspotentials müssen relevante Interaktionen mit bestehender Medikation zwingend vor Therapiebeginn überprüft werden. • Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Eine Aufklärung über die Teratogenität und potenzielle Mutagenität von Molnupiravir ist obligat. • Kortikosteroide: Bei Patienten mit COVID-19 und Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung soll eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. Die Therapie sollte mit 6 mg Dexamethason per os oder i.v. über zehn Tage erfolgen. Bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankung ohne Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe soll keine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. • JAK-Inhibitoren: Baricitinib sollte bei Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-/High-Flow--Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung unter Beachtung der Kontraindikationen eingesetzt werden. Baricitinib soll nicht als Kombinationstherapie mit Tocilizumab eingesetzt werden. • Tocilizumab (IL-6-Antagonist) sollte bei COVID-19-Patienten mit progredient schwerer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden. Tocilizumab sollte nicht eingesetzt werden bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung. Tocilizumab soll nicht als Kombinationstherapie mit JAK-Inhibitoren angewendet werden. • Anakinra: Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 kann weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Anakinra gegeben werden. |
| <p>Feldt T, Guggemos W, Heim K, Kobbe R, Lübbert C, Mikolajewska A, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 6. April 2022 [10]</p> | <p>Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, wobei supportiven Maßnahmen bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt. Bei Zunahme der Dyspnoe, vermehrter Hypoxämie und Persistenz von Fieber sollte die mögliche Entwicklung eines kritischen Verlaufs in Betracht gezogen und eine frühzeitige intensivmedizinische Überwachung und Versorgung initiiert werden. Vor allem Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sollten engmaschig kontrolliert und ggf. frühzeitig in eine stationäre Versorgung eingewiesen werden. Eine Evaluation dieser Patienten bzgl. einer möglichen frühzeitigen antiviralen Therapie mit Virostatika oder mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern wird empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aus Sicht der Autoren ist anhand der aktuellen Datenlage eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern für Patienten mit relevantem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf in der Frühphase der Infektion vor der Serokonversion (maximal in der Regel bis 5-7 Tage nach Symptombeginn bzw. nach vermutetem Infektionszeitpunkt) sinnvoll. Außerhalb dieses Zeitfensters von 7 Tagen sollten monoklonale Antikörper grundsätzlich nur |

| Referenz | Zusammenfassung |
|----------|---|
| | <p>dann verabreicht werden, wenn die Patienten mit Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf seronegativ sind (empfohlener Parameter: Anti-Spike-Antikörper) und bei einer COVID-19-Pneumonie maximal eine Low-Flow-Sauerstoffsupplementation erhalten. Aufgrund der dynamischen epidemiologischen Situation empfehlen die Autoren bei geeignetem klinischem Setting die antivirale Therapie mit Virostatika und die neutralisierenden monoklonalen Antikörpern entsprechend der Wirksamkeit gegen die vorherrschende Virusvariante einzusetzen. Bei komplexen Fällen ist eine individuelle infektiologische Beratung zu empfehlen. Zu Bedenken ist, dass eine Monotherapie möglicherweise zur schlechteren Viruselimination führen kann und daher die Entstehung von sogenannten Immune-Escape-Mutationen stärker fördern könnte, wobei hierzu keine Daten vorliegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Autoren sehen aktuell den Stellenwert von Remdesivir in der Behandlung der Frühphase der SARS-CoV-2-Infektion bzw. Frühphase von COVID-19 (d. h. maximal bis zu 7 Tagen nach Symptombeginn) bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, die noch keine Sauerstoffsupplementation benötigen. Bei Patienten mit COVID-19-Pneumonie ist eine zusätzliche Therapie mit Remdesivir als gerechtfertigt zu sehen, wenn die Patienten maximal eine Low-Flow-Sauerstoffsupplementation benötigen und sich maximal im Zeitfenster von 7 Tagen nach Symptombeginn befinden. • Nirmatrelvir/Ritonavir stellt eine Therapiealternative bei Patienten ohne adäquaten Immunschutz und mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 dar, falls neutralisierende monoklonale Antikörper keine Option darstellen (z. B. wenn neutralisierende monoklonale Antikörper für aktuell zirkulierende SARS-CoV-2-Varianten nicht verfügbar sind). Auch bei immunkompetenten Patienten mit einem komplexen Risikoprofil ist eine frühzeitige antivirale Therapie zu diskutieren. Der Therapiebeginn sollte innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 5 Tagen nach vermutetem Infektionszeitpunkt (z. B. bei nosokomialer Infektion) stattfinden. • Molnupiravir stellt eine Therapiealternative bei Patienten ohne adäquaten Immunschutz und mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 dar, falls neutralisierende monoklonale Antikörper oder andere Substanzen mit nachgewiesener besserer Wirksamkeit (wie Nirmatrelvir/Ritonavir oder Remdesivir) keine Option darstellen (z. B. wenn neutralisierende monoklonale Antikörper für aktuell zirkulierende SARS-CoV-2-Varianten nicht verfügbar sind und wenn der Einsatz von Nirmatrelvir/Ritonavir aufgrund von Arzneimittelinteraktionen nicht zulässig ist). Auch bei immunkompetenten Patienten mit einem komplexen Risikoprofil ist eine frühzeitige antivirale Therapie zu diskutieren. Der Therapiebeginn sollte innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 5 Tagen nach vermutetem Infektionszeitpunkt (z. B. bei nosokomialer Infektion) stattfinden. Vor dem Einsatz ist das Nutzen/Risiko-Abwägung auch im Hinblick auf die mögliche Teratogenität und Mutagenität erforderlich. • Kortikosteroide: Die Autoren halten eine Therapie mit Kortikosteroiden bei Patienten mit schwerer oder kritischer COVID-19 (Beatmung oder Sauerstoff-Therapie) für indiziert. Ob der Beginn der Kortikosteroidbehandlung auch weniger als 7 Tage nach Krankheitsbeginn sinnvoll sein kann, wird intensiv diskutiert. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der WHO sowie der Deutschen S3-Leitlinie zur „Stationären Therapie von COVID-19-Patienten“ befürworten die Autoren den Einsatz von Kortikosteroiden insbesondere bei kritisch kranken Patienten, selbst |

| Referenz | Zusammenfassung |
|--|---|
| | <p>wenn sich keine genaue Erkrankungsdauer eruieren lässt. Bei Patienten ohne Atmungsunterstützung sehen die Autoren nach den vorliegenden Daten keine Indikation für eine Therapie mit Kortikosteroiden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Zulassung zur Anwendung in Deutschland im Kontext SARS-CoV-2 besteht bisher für keinen der genannten JAK-Inhibitoren. Die robusteren Daten aus 4 randomisierten kontrollierten Studien liegen für Baricitinib vor, so dass diese Substanz bevorzugt eingesetzt werden sollte. Nach Meinung der Autoren ist eine Off-Label- Anwendung von Baricitinib bei COVID-19-Pneumonie mit Low-Flow- bzw. High-Flow-O₂-Supplementation oder nicht invasiver Beatmung zusätzlich zu Dexamethason sinnvoll. Bei Patienten mit klinischer und radiologisch bestätigter Pneumonie, jedoch noch keinem Bedarf an einer zusätzlichen O₂-Supplementation, ist der Einsatz von JAK-Inhibitoren aus Sicht der Autoren ebenso gerechtfertigt. • IL-6-Rezeptorantagonisten: In der AWMF S3-Leitlinie zur stationären Therapie von COVID-19 wird Tocilizumab zur Behandlung von Patienten mit rasch progredienter schwerer Erkrankung empfohlen, sollte jedoch nicht bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung eingesetzt werden. Aus Sicht der Autoren sind als Indikator für den Zeitpunkt der Therapie mit Tocilizumab das erhöhte CRP ≥ 75 mg/L, beidseitige Milchglasinfiltrate und gleichzeitig rapide Zunahme des Sauerstoffbedarfes bei Low-Flow-O₂-Therapie trotz Dexamethason bzw. Progress zu NIV/High-Flow-O₂-Therapie zu sehen. |
| <p>Tenenbaum T, Hufnagel M, Knuf M, Kobbe R, Neubert J, Renk H, et al. Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 – Update Februar 2022 [9]</p> <p>Dieses Dokument ergänzt die „Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19“ des STAKOB um pädiatrische Aspekte.</p> | <p>Die aktuelle medikamentöse COVID-19 Therapie-Empfehlung orientiert sich am individuellen Risikoprofil, klinischen Schweregrad des individuellen Verlaufs und berücksichtigt dabei auch die aktuelle Phase der Infektion. Entsprechend kommen derzeit antivirale und/oder anti-inflammatorische Therapien im individuellen Krankheitsverlauf zum Einsatz.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Ungeimpften oder Risiko-Patienten mit potentiell schlechtem Impfansprechen kann in der frühen Infektionsphase einer SARS-CoV-2 Infektion ($\leq 5-7$ Tage Symptome) eine Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern erwogen werden. Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen soll als Einzelfallentscheidung nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. • Der Einsatz von Remdesivir wird vorrangig in der frühzeitigen Behandlung (≤ 7 Tage Symptome) von Patienten mit relevantem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf gesehen. Insbesondere die in vitro nachgewiesene Wirksamkeit gegen die Omikron-Virusvariante macht diese Substanz besonders attraktiv. Zusätzlich zum zugelassenen Anwendungsgebiet kann auch bei Kindern < 12 Jahren bzw. < 40 kg mit dem klinischen Bild oder Risiken eines schwerwiegenden Verlaufs die möglichst frühzeitige Therapie mit Remdesivir über 5 Tage (ohne Sauerstoffbedarf: über 3 Tage) (unter Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses) erwogen werden. Ebenso kann bei Risiko-Patienten eine 3-tägige Gabe erfolgen, falls keine neutralisierenden monoklonalen Antikörper zur Verfügung stehen. • Grundsätzliche Sicherheitsbedenken und nicht-kalkulierbare unerwünschte Nebenwirkungen verbieten die Anwendung von Molnupiravir bei Kindern und Jugendlichen zum aktuellen Zeitpunkt. Der Einsatz von Nirmatrelvir/Ritonavir kann allerdings auch nur als individueller Heilversuch angeboten werden, da keine pädiatrischen Daten vorliegen. Insbesondere potentielle Arzneimittelinteraktionen mit Ritonavir müssen berücksichtigt werden. • Eine systemische anti-inflammatorische Therapie mit Glukokortikoiden kann analog den Erwachsenen-Therapieempfehlungen bei Kindern mit Sauerstoffbedarf und gegebenenfalls notwendiger Atmungsunterstützung |

| Referenz | Zusammenfassung |
|--|--|
| | <p>und/oder relevant erhöhten Inflammationsparametern eingesetzt werden. Wie bei Erwachsenen ist auch bei Kindern keine generelle Kortikosteroid-Gabe empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit erhöhten Entzündungszeichen (CRP ≥ 75 mg/l) sowie zunehmenden Milchglasinfiltraten als Ausdruck einer pulmonalen Hyperinflammation kann die Therapie mit Tocilizumab das Sterberisiko erwachsener Patienten reduzieren. Der Einsatz kann als off-label Option bei Kindern mit dynamischer Verschlechterung (maximal innerhalb der ersten 24 Stunden nach primärer Intubation) erwogen werden, ist jedoch bei bereits über längere Zeit intubierten Patienten nicht sinnvoll. Die Gabe von Tocilizumab soll nur bei gleichzeitiger Therapie mit Dexamethason erfolgen und nicht mit der gleichzeitigen Gabe von JAK-Inhibitoren kombiniert werden. • Bei Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie sowie nicht-invasiver bzw. (mit hohem und/oder steigendem Sauerstoff-Bedarf) invasiver Beatmung (jedoch nicht bei ECMO) kann der Einsatz des Januskinase-Inhibitors Baricitinib als Einzelfallentscheidung und off-label-Anwendung diskutiert werden. Die Gabe soll als Komedikation mit Dexamethason erfolgen. Eine gleichzeitige Gabe mit Tocilizumab soll nicht stattfinden, eine sequenzielle Therapie mit Tocilizumab bei weiterer Verschlechterung unter dem Januskinase-Inhibitor kann als Einzelfallentscheidung erwogen werden. Eine Therapie mit dem rekombinanten humanen Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra (zusätzlich zu Dexamethason) stellt eine Therapieoption für Patienten mit Low-/High-Flow Sauerstoffsupplementation und suPAR > 6 ng/mL dar, insbesondere wenn wirksame immunmodulatorischen Therapien mit besserer Evidenzlage (Tocilizumab, Baricitinib) nicht verfügbar sind. |
| <p>API=Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie, AWMF=Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, CRP=C-reaktives Protein, DGKJ=Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGPI=Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, DGPK=Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, GKJR=Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, GPOH=Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPP=Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, IL=Interleukin, i.v.=Intravenös, JAK=Januskinase, NIV=Nicht-invasive Beatmungstherapie, RNA=Ribonukleinsäure, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, STAKOB=Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger beim Robert-Koch-Institut, suPAR=Löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor, WHO=Weltgesundheitsorganisation</p> | |

Eine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegt für die monoklonalen Antikörper Casirivimab in Kombination mit Imdevimab und Sotrovimab vor [6, 7]. Die Zulassung der monoklonalen Antikörper für das vorliegende Anwendungsgebiet besteht seit dem 12. November, respektive 17. Dezember 2021, und derzeit liegt entsprechend noch keine Nutzenbewertung durch den G-BA vor⁴. Diese Therapien werden in der relevanten Patientenpopulation als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen; dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei

⁴ Der Start des Bewertungsverfahrens für Casirivimab in Kombination mit Imdevimab war am 15. April 2022, für Sotrovimab am 15. Mai 2022.

neuen Produkten, deren patientenrelevanter Nutzen erst kürzlich oder noch nicht bewertet wurde [11]. Auch in den für den deutschen Versorgungskontext relevanten Leitlinien findet sich keine bevorzugte Empfehlung für den Einsatz monoklonaler Antikörper, die deren Festlegung als zVT rechtfertigen könnten – ganz im Gegenteil finden sich in den Leitlinien Empfehlungen für unterschiedliche Substanzklassen, respektive unterschiedliche Wirkansätze, so dass die Therapie patientenindividuell, also entsprechend der Maßgabe des Arztes durchgeführt werden sollte. Hinzu kommt der potentiell vollständige oder zumindest teilweise Verlust der Neutralisationskapazität der Antikörper bei der Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV)-2 B.1.1.529 Variante (Omikron) und ihren Sublinien, die entsprechend eine teilweise substantielle Resistenz gegenüber den derzeit zugelassenen und verfügbaren Antikörpern aufweisen [12-14]. Somit ist deren Einsatz bei mit Omikron-infizierten Patienten, deren Sublinie BA.5 seit Mitte Juni 2022 in Deutschland dominiert [15], nicht als zweckmäßig anzusehen. Dieser Umstand wurde auch von der Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (RKI) bei der Bewertung der medikamentösen Therapien bei COVID-19 berücksichtigt. Eine Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern wird bei geeignetem klinischem Setting empfohlen, falls diese gegen die aktuell vorherrschende Virusvariante als wirksam bewertet werden. Die Durchführung einer Mutationsanalyse wird als sehr sinnvoll erachtet, insbesondere bei Reinfektionen sowie Infektionen bei Geimpften, soll jedoch die Therapie nicht verzögern [16]. Die Antikörper-Kombination Casirivimab/Imdevimab ist bei der Omikron-Variante nicht wirksam und wird von der Fachgruppe COVRIIN für die antiviralen Therapie in der Frühphase der SARS-CoV-2-Infektion nicht mehr aufgeführt [17]. Eine Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante weist lediglich Sotrovimab auf, allerdings ist diese bei den Sublinien BA.2, BA.4 und BA.5 auch deutlich reduziert [14, 16, 17].

Im Hinblick auf die Substanzen, die sich aktuell in verschiedenen Stadien der Forschung befinden, lautet die Empfehlung, COVID-19-Patienten weiterhin vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien zu behandeln. Weitere Therapien, die primär zum Einsatz kommen, sind supportive Maßnahmen (z. B. Flüssigkeitstherapie, Thromboseprophylaxe oder auch eine therapeutische Antikoagulation unter Berücksichtigung des möglichen Blutungsrisikos, Berücksichtigung von Komorbiditäten) [10]. Auch die Behandlung von Kindern und Jugendlichen soll weiterhin vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien erfolgen [9].

Zusammenfassend ist daher entsprechend der aktuellen Situation für RDV als zVT für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe heranzuziehen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen wurden der Fachinformation zu RDV und weiteren Fachinformationen, der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs zu RDV für Patienten mit COVID-19 mit Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, sowie Leitlinien- und Expertenempfehlungen entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2022.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr). 16. September 2021.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-180. Remdesivir zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung. 12. August 2020.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf). 7. Juli 2022.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 19. Mai 2022. Stand der Information: 17. August 2022.
- [6] Roche Registration GmbH. Produktinformation Ronapreve® (Casirivimab/Imdevimab). Stand der Information: März 2022.
- [7] GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Produktinformation Xevudy® (Sotrovimab). Stand der Information: Juli 2022.
- [8] Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 28. Februar 2022.
- [9] Tenenbaum T, Hufnagel M, Knuf M, Kobbe R, Neubert J, Renk H, et al. Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 – Update Februar 2022.
- [10] Feldt T, Guggemos W, Heim K, Kobbe R, Lübbert C, Mikolajewska A, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 6. April 2022.

- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-110. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren. 27. Juli 2021.
- [12] Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. medRxiv. 2021:2021.12.07.21267432.
- [13] Sheward DJ, Kim C, Ehling RA, Pankow A, Dopico XC, Martin D, et al. Variable loss of antibody potency against SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron). bioRxiv. 2021:2021.12.19.473354.
- [14] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last updated: 18. August 2022.
- [15] Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 1. September 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
- [16] Robert Koch-Institut. Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Intensivmedizin Infektiologie Notfallmedizin). Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante. Stand: 23. Juni 2022.
- [17] Robert Koch-Institut. Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Intensivmedizin Infektiologie Notfallmedizin). COVID-19: Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19). Stand: 5. Juli 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

CoV können sowohl Menschen als auch verschiedene Tiere infizieren, darunter Vögel und Säugetiere. Aufgrund ihrer Fähigkeit zur homologen Rekombination können CoV relativ leicht ihr Wirtsspektrum erweitern und Artengrenzen überspringen. Beim Menschen lösen CoV verschiedene Krankheiten aus, von gewöhnlichen Erkältungen bis hin zu gefährlichen oder sogar potenziell tödlich verlaufenden Krankheiten wie dem SARS oder dem Middle East Respiratory Syndrome (MERS) [1, 2]. CoV sind membranumhüllte Ribonukleinsäure (RNA)-Viren und bilden Virionen, die große Oberflächenproteine (Spikes) besitzen (siehe Modul 2).

COVID-19 ist eine Infektion der Atemwege, die durch ein erstmals im Dezember 2019 in Wuhan, China, aufgetretenes neuartiges CoV (SARS-CoV-2, CoV-2; ehemals 2019-nCoV) verursacht wird. Damit ist SARS-CoV-2 eines von insgesamt sieben bekannten humanpathogenen CoV. Neben der Lunge sind jedoch häufig auch andere Organsysteme betroffen, was sich in einem breiten Spektrum von zum Teil schwerwiegenden extrapulmonalen Manifestationen äußert [2].

Durch das hohe Ansteckungspotenzial und die leichte Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 hat sich die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit weltweit ausgebreitet und wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 30. Januar 2020 erst als „gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite“ und am 11. März 2020 als Pandemie eingestuft [3, 4].

Die Gefährdung der Gesundheit durch COVID-19 wird vom RKI für die Bevölkerung in Deutschland insgesamt als hoch eingeschätzt. Das Risiko für eine schwere Erkrankung kann durch eine Grundimmunisierung (zweimalige Impfung) und insbesondere eine Auffrischungsimpfung (drei- oder viermalige Impfung) wesentlich reduziert werden. Die aktuell dominierende Omikron-Variante hat sich zwar deutlich schneller und effektiver verbreitet als die bisherigen Varianten, es kam allerdings nicht in gleichem Verhältnis zu einer Erhöhung schwerer Erkrankungen und Todesfälle wie in den vorherigen Infektionswellen [5]. Menschen in höherem Alter, mit Vorerkrankungen oder unzureichendem Immunschutz unterliegen der höchsten Gefährdung für eine schwere Erkrankung. Es kann jedoch auch ohne bekannte Vorerkrankungen und bei jungen Erwachsenen und Kindern zu schweren oder lebensbedrohlichen Krankheitsverläufen kommen. Da sich SARS-CoV-2 überall dort verbreitet, wo Menschen zusammenkommen, vor allem in geschlossenen Räumen, muss

insbesondere eine Infektionsausbreitung in Alten- und Pflegeheimen und in Krankenhäuser vermieden werden [5]. Grundsätzlich bietet die Impfung auch bei der Omikron-Variante nach wie vor einen guten Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisierung durch COVID-19, der durch eine Auffrischung der Impfung (Booster) verstärkt wird [5, 6]. Da die Schutzwirkung gegenüber einer Infektion allerdings nach wenigen Monaten nachlässt, sind insbesondere angesichts der nach wie vor hohen Zahl von Neuinfektionen zur Reduktion des Infektionsrisikos die konsequente Einhaltung der AHA+L-Regeln (Abstand halten, Hygiene beachten, Alltagsmaske tragen und Lüften) und eine Kontaktreduktion weiter erforderlich. Diese Empfehlung gelten auch für Geimpfte und Genesene unabhängig von dem angenommenen individuellen Immunschutz und helfen auch dabei, die Krankheitslast durch weitere akute Atemwegsinfektionen wie Influenza zu reduzieren [5].

Ziel aller Maßnahmen ist es, vermeidbare schwere Erkrankungen und Todesfälle sowie mögliche Langzeitfolgen zu minimieren, die auch nach leichten Krankheitsverläufen auftreten können. Die größte Risikominimierung im Hinblick auf einen schweren Verlauf wird durch die Impfung erreicht. Des Weiteren soll auch in der COVID-19-Pandemie allen Menschen die bestmögliche Gesundheitsversorgung ermöglicht werden. Das Gesundheitswesen ist weiterhin pandemiebedingt belastet, aber aktuell weniger stark als in den Wellen zuvor. Da die verfügbaren Impfstoffe insbesondere einen guten Schutz vor einer schweren COVID-19 bieten, ist grundsätzlich davon auszugehen, dass eine hohe Impfquote eine Entlastung des Gesundheitssystems mit sich bringt. Die Verbreitung der Omikron-Variante kann regional dennoch zu Einschränkungen der Kapazitäten für die adäquate medizinische und intensivmedizinische Versorgung von Patienten mit anderen schweren Erkrankungen führen, beispielsweise auch, wenn es wieder zu vermehrten Influenza-Fällen oder anderen respiratorischen Erkrankungen kommt [5].

Laut dem Lagebericht des RKI zu COVID-19 wurden bis dato in Deutschland insgesamt 32.184.553 laborbestätigte COVID-19-Fälle gemeldet, darunter 147.494 Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19. Davon sind mittlerweile etwa 31.317.600 COVID-19-Erkrankte genesen, sodass aktuell von etwa 719.500 infizierten Personen auszugehen ist [7]. Gleichzeitig sind 63.433.115 Personen in Deutschland vollständig geimpft (76,3% der Bevölkerung), weitere 1.330.142 haben mindestens eine Impfung erhalten und 51.561.843 der vollständig Geimpften bereits eine Auffrischungsimpfung [7].

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren wird die COVID-19-Impfung (inklusive Auffrischung der Impfung) generell empfohlen, bei erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung gemäß bestehender Empfehlung der ständigen Impfkommission (STIKO) wird eine weitere Auffrischungsimpfung empfohlen. Für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren ist die COVID-19-Impfung (inklusive zweimaliger Auffrischungsimpfung) dann empfohlen, wenn aufgrund von Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf gegeben ist. Wenn Kontaktpersonen ein Risiko für einen schweren Verlauf haben und selbst nicht geimpft werden können oder der begründete Verdacht auf einen nicht ausreichenden Schutz nach Impfung besteht, wird eine Grundimmunisierung mit zwei Impfungen empfohlen. Eine einzelne Impfstoffdosis wird allen anderen 5-11-Jährigen

empfohlen, eine Grundimmunisierung ist auf individuellen Wunsch von Kindern oder Eltern möglich [8]. In der Altersgruppe der 5- bis 11-Jährigen sind aktuell 20,1% grundimmunisiert, in der Altersgruppe der 12 bis 17-Jährigen liegt dieser Anteil bei 69,4%, von denen 30,9% eine erste und 0,6% eine zweite Auffrischungsimpfung erhalten haben [9].

CoV haben genetische Korrekturlesemechanismen und die genetische Variabilität der SARS-CoV-2-Sequenz ist entsprechend sehr gering; nach derzeitigem Kenntnisstand ist die wichtigste Zielstruktur für die Wirkung neutralisierender Antikörper das Spike-Protein. Trotz der Stabilität des Virus können durch natürliche Selektion dennoch seltene, für das Virus vorteilhafte Mutationen entstehen [10]. So erwerben die Viren im Laufe der weltweiten Verbreitung von SARS-CoV-2 im Menschen eine zunehmende Anzahl von polymorphen Nukleotidpositionen in verschiedenen Leserastern des viralen Genoms (wie z. B. die Nichtstrukturproteine [nsp]2 und nsp6 sowie die RNA-abhängige RNA-Polymerase [RdRp]), anhand derer die Viren in Linien unterteilt werden können. Virusvarianten, die die D614G-Spike-Mutation aufweisen, waren zu Beginn der Pandemie noch selten, haben sich aber mittlerweile zur weltweit dominierenden SARS-CoV-2-Variante entwickelt, was auf eine höhere Infektiosität und Viruslast zurückgeführt wird. Es konnten jedoch bisher noch keine Auswirkungen auf den Schweregrad der Erkrankung, respektive die Hospitalisierungsraten nachgewiesen werden [10]. Mittlerweile gibt es eine Reihe von Varianten, anhand derer die Viren in Clades bzw. Linien unterteilt werden können, und es wird derzeit intensiv untersucht, ob, respektive in welcher Form sich bestimmte Mutationen auf die Eigenschaften des Virus hinsichtlich Übertragbarkeit, Virulenz oder Immunogenität auswirken [2]. Es wird davon ausgegangen, dass eine hohe Zahl an Infektionen (bei Menschen und Tieren) die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung neuartiger Varianten, respektive Rekombinanten erhöht. Chronisch-persistierende Infektionen, beispielsweise in immundefizienten Wirten, begünstigen dies. Übertragung und Virulenz sind für SARS-CoV-2 entkoppelt, denn die Transmission erfolgt lange bevor schwere oder tödliche Folgen auftreten. Somit kann nicht sicher vorhergesagt werden, ob zukünftige Varianten mehr oder weniger virulent sein werden als die derzeit vorherrschenden Omikron-Varianten [2].

Virusvarianten, die beispielsweise eine höhere Übertragbarkeit oder eine erhöhte Virulenz aufweisen oder die Wirksamkeit von Impfstoffen oder die Effektivität von Gegenmaßnahmen, diagnostischen Nachweismethoden oder Therapeutika negativ beeinflussen können, werden als besorgniserregende Variante (VOC) bezeichnet. Aktuell werden fünf SARS-CoV-2-Varianten von der WHO als VOC kategorisiert: B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) und B.1.617.2 (Delta) und B.1.1.529 (Omikron) [2].

Die inzwischen weltweit vorherrschende Variante wurde erstmals in Südafrika nachgewiesen und am 26. November 2021 als neuartige SARS-CoV-2 Variante B.1.1.529 in die Liste der VOC mit der Bezeichnung Omikron aufgenommen. Ihr werden zahlreiche Sublinien zugerechnet (BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.3, BA.4/BA.5), von denen die Sublinie BA.5, innerhalb derer sich weitere Subsublinien ausbilden, aktuell in Deutschland und anderen Ländern vorherrscht. Phylogenetischen Untersuchungen zufolge unterscheidet sich die Omikron-Variante sehr stark von anderen SARS-CoV-2-Varianten [2]. Im Vergleich zum ursprünglichen SARS-CoV-2 zeigt sie rund 50 Aminosäureänderungen, insbesondere im

Spike-Protein (ca. 32). Für mehrere dieser Aminosäureänderungen ist eine phänotypische Auswirkung beschrieben (beispielsweise Immunevasion), für andere ist die Bedeutung noch unklar. Im Hinblick auf die Immunevasion ist die Omikron-Variante epidemiologisch häufig mit Reinfektionen und Infektionen trotz Impfung assoziiert. So ist im Vergleich zu anderen Varianten der Impfschutz gegenüber symptomatischer Infektion nach einer zweifachen Impfung deutlich reduziert, wird durch eine Auffrischungsimpfung aber wieder erhöht. Generell ist die Schutzwirkung der Impfung gegen schwere oder tödliche Erkrankung deutlich weniger beeinträchtigt als die Schutzwirkung gegen Infektion, insbesondere wenn drei Impfungen erfolgt sind. Analog dazu zeigt sich *in vitro*, dass die Omikron-Variante (inkl. der Sublinien) nur eingeschränkt, respektive gar nicht durch die Seren von zweifach Geimpften und Genesenen neutralisierbar war, mit Seren von dreifach Geimpften sowie von geimpften Genesenen hingegen konnte sie in vielen Fällen neutralisiert werden. Eine Resistenz besteht auch gegen mehrere der zugelassenen, therapeutisch eingesetzten monoklonalen Antikörper [2, 11-13]. Erste Studien über die antigene Distanz der Omikron-Variante zur ursprünglichen und den vorhergehenden Virusvarianten weisen darauf hin, dass Omikron ein separates antigenes Cluster bildet, das zukünftig eine Impfstoffanpassung erforderlich machen könnte. Ausmaß, Breite und Tragfähigkeit der humoralen Immunität nach einer Omikron-Infektion scheinen abhängig vom Impfstatus und vom klinischen Schweregrad der Infektion zu sein, wobei sich eine breite (auch gegen andere Varianten wirksame), ausgeprägte und anhaltende Immunantwort besonders wahrscheinlich nach Impfdurchbrüchen mit moderat bis schwerem Krankheitsverlauf einstellt. Omikron-Primärinfektionen scheinen nur eine linienspezifische Immunität hervorzurufen [2].

Eine Omikron-Infektion involviert die Lunge nicht so stark und erste Daten zum klinischen Schweregrad aus mehreren, aber nicht allen Ländern weisen darauf hin, dass es im Vergleich zur vermutlich virulenteren Deltavariante signifikant seltener zu Hospitalisierungen und zu schweren Krankheitsverläufen kommt und. Wichtig ist, dass bei Kindern keine Reduktion bzw. eine Erhöhung des Hospitalisierungsrisikos im Vergleich zu Delta beobachtet wird. Diese Daten stammen jedoch nicht von den Omikron-Sublinien BA.4/BA.5, die möglicherweise eine höhere Pathogenität aufweisen könnten. In welchem Maß Infektionen mit der Omikron-Variante zu Langzeitfolgen führen, ist bislang unklar [2].

Da die komplexe Immunantwort gegen SARS-CoV-2 jedoch aus einer humoralen und einer zellulären, vor allem T-Zellvermittelten Immunreaktion besteht, bedeutet eine potenziell geringere Effektivität neutralisierender Antikörper nicht, dass derartige Viren impfesistent sind. Bei Erkrankten wurde eine zum Nachweis der Antikörper korrelierende T-Zell-Reaktivität gegen das Spike-Protein sowie gegen weitere SARS-CoV-2-Proteine festgestellt. Epidemiologische Daten, die sich nur auf den Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörper stützen, können zu einer erheblichen Unterschätzung der Immunitätslage in der Bevölkerung führen, da die Exposition gegenüber SARS-CoV-2 auch viruspezifische T-Zell-Reaktionen ohne Serokonversion induzieren kann [14]. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Zielsetzung der Impfung nicht allein die Verhinderung einer Infektion ist, sondern vor allem auch die Verhinderung der Progression in einen schweren Verlauf. Auch wenn mit der SARS-CoV-2-Impfung keine sterile Immunität gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2 erreicht wird, legt der

Nachweis potenter neutralisierender Antikörper einen Schutz vor schweren Krankheitsverläufen mit erhöhter Überlebenschance nahe. Diese Antikörper schützen zumindest partiell vor Reinfektionen mit aktuell zirkulierenden SARS-CoV-2-Stämmen [1]. Bezüglich einer möglichen Kreuzresistenz nach einer vorangegangenen Infektion mit endemisch zirkulierenden humanen CoV (HCoV, sogenannte Erkältungsviren) ist die Datenlage widersprüchlich. Ob und inwiefern HCoV-Antikörper, respektive kreuzreaktive neutralisierende Antikörper sowie eine kreuzreaktive T-Zellreaktivität möglicherweise einen Schutz vor einer schweren COVID-19-Erkrankung bieten, ist noch unklar [1].

Unklar ist auch, wie lange eine mögliche Immunität anhält. Durch eine SARS-CoV-2-Infektion werden verschiedene Antikörper gebildet, die im Median in der zweiten Woche nach Symptombeginn nachweisbar sind. Auch neutralisierende Antikörper sind in der Regel am Ende der zweiten Woche nach Symptombeginn nachweisbar, jedoch nimmt der Titer neutralisierender Antikörper wie auch der Gesamt-Immunglobulin G-Antikörper, insbesondere bei Personen mit milder oder asymptomatischer Infektion, im weiteren Zeitverlauf wieder ab. Antikörper gegen das Spike-Protein und auch mehrheitlich Spike-Protein-spezifische B-Zellen sowie T-Zell-Reaktivität konnten bei SARS-CoV-2-Infizierten für mindestens sechs bis acht Monate nach Symptombeginn nachgewiesen werden [1].

Übertragungswege und Diagnostik

SARS-CoV-2 ist grundsätzlich sehr leicht von Mensch zu Mensch übertragbar, dies gilt insbesondere für die derzeit in Deutschland dominante Omikron-Variante. Dabei kann das Infektionsrisiko durch individuelles Verhalten selbstwirksam reduziert werden (AHA+L-Regel), bevölkerungsbezogene kontaktreduzierende Infektionsschutzmaßnahmen können es zusätzlich mindern. Untersuchungen zufolge reduziert die Impfung auch das Risiko einer Übertragung, verhindert diese aber nicht vollständig. Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Übertragung haben zusätzlich auch die regionale Verbreitung und die Lebensbedingungen [5].

Als Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 wird aktuell die respiratorische Aufnahme virushaltiger Flüssigkeitspartikel (Tröpfchen und Aerosole), die beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen entstehen, angesehen. Eine Übertragung durch Aerosole über eine größere Distanz als 1,5 Meter ist in kleinen, schlecht oder nicht belüfteten Räumen möglich, insbesondere dann, wenn eine infektiöse Person besonders viele kleine Partikel (Aerosole) ausstößt, sich längere Zeit in dem Raum aufhält und exponierte Personen besonders tief oder häufig einatmen. Wenn sich infektiösen Aerosole in einem Raum anreichern und verteilen, kann es sein, dass das Einhalten des Mindestabstandes zur Infektionsprävention nicht mehr ausreicht. Obgleich das Tragen von Masken und Frischluftzufuhr das Risiko senken können, kann es beispielsweise bei (stunden-)langen Aufenthalten in einem Büroraum dennoch zu Ansteckungen kommen. Extreme Beispiele für hohe Infektionsraten sind das gemeinsame Singen in geschlossenen Räumen über einen längeren Zeitraum oder auch schwere körperliche Arbeit bei mangelnder Lüftung, wie es sich in fleischverarbeitenden Betrieben gezeigt hat. Im Außenbereich ist die Übertragungswahrscheinlichkeit bei Wahrung des Mindestabstandes aufgrund der Luftbewegung sehr gering [1]. Eine Übertragung des Virus über kontaminierte Oberflächen kann nicht ausgeschlossen werden. Eine vertikale Übertragung der (erkrankten)

Mutter auf ihr Kind (prä- oder peripartal) ist in wenigen Fällen bestätigt; meist weisen die Kinder von SARS-CoV-2-positiven Müttern nach der Geburt keine Anzeichen einer Erkrankung auf. Die Möglichkeit einer Übertragung über die Muttermilch ist im Moment noch nicht abschließend geklärt und das Stillen soll unter Einhaltung adäquater Hygienemaßnahmen stattfinden [1].

Die Inkubationszeit (Zeitraum zwischen Infektion und dem Auftreten von Symptomen) beträgt nach bisherigen Erkenntnissen im Mittel fünf bis sechs Tage, kann jedoch bis zu 14 Tage andauern. Bei der aktuell zirkulierenden Omikron-Variante ist sie kürzer und liegt bei drei Tagen [15].

Die Latenzzeit (Zeitraum zwischen Infektion und eigener Infektiosität) ist genauso variabel wie die Inkubationszeit. Eine Ansteckung anderer Personen scheint bereits am Tag nach der eigenen Infektion, womöglich sogar am selben Tag möglich zu sein. Es wird davon ausgegangen, dass die Ansteckungsfähigkeit in der Zeit um den Symptombeginn am größten ist und dass ein erheblicher Teil von Transmissionen bereits vor dem Auftreten erster klinischer Symptome erfolgt [1].

Bei normalem Immunstatus nimmt die Kontagiosität im Laufe der Erkrankung ab, wobei schwer erkrankte Patienten länger ansteckend sind als Patienten mit leichter bis moderater Erkrankung. Nach derzeitigem Kenntnisstand geht bei leichter bis moderater Erkrankung die Kontagiosität zehn Tage nach Symptombeginn deutlich zurück, bei schweren Krankheitsverläufen und bei Vorliegen einer Immunschwäche kann sie auch noch erheblich länger anhalten [1]. Hinzu kommt, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 vielfach asymptomatisch verläuft – so wurde in einem systematischen Review von Studien zur Prävalenz asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen ein Anteil zwischen 4-41% berichtet [16]. Sowohl die asymptomatische als auch die präsymptomatische Virusfreisetzung stellen ein Problem im Hinblick auf die Übertragung von SARS-CoV-2 dar [17]. Dabei wird grundsätzlich unterschieden, ob eine infektiöse Person zum Zeitpunkt der Übertragung noch keine Symptome entwickelt hatte, jedoch später symptomatisch wurde oder ob sie vollständig asymptomatisch blieb. Ein beträchtlicher Anteil von Personen scheint sich bei infektiösen Personen innerhalb von ein bis zwei Tagen vor deren Symptombeginn anzustecken. Asymptomatische Ansteckungen spielen laut RKI eine untergeordnete Rolle [1].

Im Hinblick auf die Entisolierung geht das RKI für alle Varianten von folgenden Kriterien aus [18]:

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

- Leichter COVID-19-Verlauf (ohne Sauerstoffbedürftigkeit): Mindestens 48 Stunden Symptomfreiheit bzw. nachhaltige Besserung der akuten COVID-19-Symptomatik gemäß ärztlicher Beurteilung + in der Regel 14 Tage nach Symptombeginn + Antigentest
- Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion: In der Regel 10 Tage nach Erstnachweis des Erregers + Antigentest

Der direkte Erregernachweis (RNA) von SARS-CoV-2 erfolgt mittels PCR-Diagnostik mit Probenmaterial von einem Nasopharyngeal-Abstrich und/oder Oropharyngeal-Abstrich. Bei Patienten im späteren Verlauf der Erkrankung (Pneumonie, akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom [ARDS]) kann der Rachenabstrich bereits wieder unterhalb der Nachweisgrenze sein, während in den unteren Atemwegen weiterhin Viren nachweisbar sind. Folglich kann die Gewinnung von Tracheobronchialsekret oder eine bronchoalveoläre Lavage indiziert sein. Antigennachweise für SARS-CoV-2 basieren auf dem Nachweis von viralem Protein in respiratorischen Probenmaterialien und stehen im Point-of-Care-Format als Schnelltest zur Verfügung, sind aber im Vergleich zur PCR weniger sensitiv und es bestehen erhebliche Leistungsunterschiede bei den verschiedenen käuflichen Tests. Antikörpernachweise werden aktuell vorrangig zur Beantwortung infektionsepidemiologischer Fragestellungen durchgeführt [19].

Symptomatik, Risikofaktoren und Krankheitsverlauf

COVID-19-Verläufe sind unspezifisch und variieren in ihrer Symptomatik und Schwere stark, sie reichen von symptomlosen Verläufen bis zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod [1]. Aktuell sind etwa 0,5% aller Personen, für die eine bestätigte Diagnose von COVID-19 in Deutschland übermittelt wurde, in Zusammenhang mit COVID-19 verstorben (Verstorbene: 147.494, bestätigte Fälle gesamt: 32.184.553) [7]. Es sind bisher nur einzelne Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 im Kindesalter beschrieben [19]. Dabei sind in der Altersgruppe der 0-9-Jährigen bislang 53 und in der Altersgruppe der 10-19-Jährigen 46 Todesfälle gemeldet [20].

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

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

| Symptome/Manifestationen | % |
|--|----|
| Husten | 42 |
| Fieber | 26 |
| Schnupfen | 31 |
| Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns ^a | 19 |
| Weitere Symptome: Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz | |
| Quelle: Modifiziert nach [1]. a: In Deutschland werden seit KW 17 2020 für die COVID-19-Fälle Geruchs- und Geschmacksverlust als Symptome erfasst. In vielen internationalen Studien wurde bei über der Hälfte der Probanden ein Geruchs- und/oder Geschmacksverlust beschrieben [21-23]. Diese deutlich höhere Prävalenz resultiert vermutlich aus der intensiveren Ermittlung solcher Symptome unter Studienbedingungen im Vergleich zu den im Meldewesen übermittelten Angaben. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, KW=Kalenderwoche | |

Die Symptomatik unterscheidet sich je nach Schweregrad der Erkrankung und bei Patienten mit einem milden Verlauf werden Fieber, Husten, Hals-, Kopf- und Muskelschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Geschmacks- und Geruchsverlust berichtet, während Atemnot bei schweren Verläufen auftritt [13]. Auch Leberfunktionsstörungen können mit einer COVID-19 einhergehen. Dermatologische Manifestationen (Ausschläge, Papeln, Rötungen, etc.) werden ebenfalls beschrieben, sind allerdings insgesamt selten [1]. Als neurologische Symptome werden Kopfschmerzen, Riech- und Geschmacksstörungen, Schwindel, Verwirrtheit und andere Beeinträchtigungen genannt. Fieber, Schnupfen und Husten zählen bei Kindern ebenfalls zu den häufigsten Symptomen, sodass ihre Symptomatik der bei Erwachsenen ähnelt, gastrointestinale Beschwerden kommen hingegen häufiger vor als bei Erwachsenen [1].

Tabelle 3-3: Am häufigsten erfasste Symptome für Kinder und Jugendliche für an das RKI im Rahmen des IfSG übermittelte Fälle während der ersten COVID-19-Welle in Deutschland^a

| Symptome/Manifestationen | 0-4 Jahre (%) | 5-19 Jahre (%) |
|---|---------------|----------------|
| Husten | 40 | 42 |
| Fieber | 48 | 34 |
| Schnupfen | 23 | 30 |
| Allgemeinsymptome | 18 | 30 |
| Halsschmerzen | 8,5 | 8,5 |
| Weitere mögliche klinische Bilder: Atemnot, Magen-Darm-Beschwerden, Pneumonie oder ARDS. Darüber hinaus Symptome wie Myalgie (Muskelschmerzen), Brustschmerzen und Herzrasen, sowie Geschmacks- und Geruchsverlust. | | |
| Quelle: Modifiziert nach [1]. a: Geruchs- und Geschmacksverlust wurden seit Meldewoche 17 in 2020 übermittelt. Da sich die Daten auf die erste Welle in Deutschland beziehen, ist dieses Symptom hier nicht dargestellt. ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, KW=Kalenderwoche | | |

Des Weiteren gibt es Hinweise auf geschlechts- und altersspezifische Unterschiede: Frauen und Männer sind zwar etwa gleich häufig von COVID-19 betroffen, aber bei Männern scheint ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe sowie ein höheres Mortalitätsrisiko vorzuliegen [1]. Zudem steigt das Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf mit steigendem Alter aufgrund des weniger reagiblen Immunsystems (Immunseneszenz) stetig ab einem Alter von 50 bis 60 Jahren [1, 15, 24].

Alle Impfstoffe, die aktuell in Deutschland eingesetzt werden, schützen nach derzeitigen Erkenntnissen bei vollständiger Impfung sehr gut vor einer schweren Erkrankung. Grundsätzlich bietet die Impfung auch bei der Omikron-Variante nach wie vor einen guten Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisierung durch COVID-19, der durch eine Auffrischung der Impfung (Booster) verstärkt wird, allerdings lässt die Schutzwirkung gegenüber einer Infektion nach wenigen Monaten nach [5, 6]. Für ungeimpfte Personen aller Altersgruppen zeigt sich ein deutlich höheres Risiko für eine schwere Verlaufsform der COVID-19 [6].

Meist zeigt sich bei Kindern und Jugendlichen ein asymptomatischer oder milder Krankheitsverlauf, aber ungeachtet dessen kann es auch bei Kindern und Jugendlichen zu schweren Verläufen kommen und ca. 10% der hospitalisierten Kinder werden intensivmedizinisch behandelt [25]. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern sind auch schwere Verläufe beschrieben und Risikofaktoren für eine Aufnahme auf die Intensivstation waren Alter unter einem Monat, das Vorliegen einer Vorerkrankung sowie Anzeichen einer Infektion der unteren Atemwege [1]. Insgesamt werden Kinder und Jugendliche mit weit weniger als 1% der Fälle deutlich seltener als Erwachsene mit COVID-19 stationär behandelt, allerdings sind es in der Omikron-Welle besonders in der Altersgruppe unter vier Jahren etwas mehr Fälle als in den vergangenen Wellen mit der Alpha- und der Delta-Variante [19].

Tabelle 3-4: Klinische Klassifikation der COVID-19 nach Schweregrad

| Klassifikation | Definition |
|---------------------------|---|
| Asymptomatische Infektion | - |
| Milde Erkrankung | Fieber und/oder Müdigkeit und/oder Symptome der oberen Atemwege → Keine Pneumonie |
| Moderate Erkrankung | Obige Symptome plus Atemwegssymptome wie Husten/leichte Tachypnoe und/oder reduzierte Nahrungsaufnahme und/oder klinische Zeichen einer Lungenentzündung → Pneumonie ohne Sauerstoffbedarf |

| Klassifikation | Definition |
|---|---|
| Schwere Erkrankung | <p>Obige Symptome plus eines der nachfolgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ <92% der Raumluft • Tachypnoe (unabhängig von Fieber und Schreien): Atemfrequenz (Atemzüge/Minute) >60 (<3 Monate); >50 (3-12 Monate); >40 (1-5 Jahre); >30 (>5 Jahre) sowie Dyspnoe, Zyanose, intermittierende Apnoe • Systemische Symptome: Schläfrigkeit, Lethargie, Krampfanfälle, Dehydrierung • Sepsis <p>→ Pneumonie mit Sauerstoffbedarf</p> |
| Kritische Erkrankung | <ul style="list-style-type: none"> • (Pädiatrisches) akutes Atemnotsyndrom (ARDS) • Sepsis-assoziierte Organfunktionsstörung • Septischer Schock • Koma |
| Hyperinflammatorischer Krankheitsverlauf | <ul style="list-style-type: none"> • ARDS • PIMS-TS/MIS-C |
| <p>Quelle: Modifiziert nach [25]. ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, MIS-C=Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, PIMS=Akutes hyperinflammatorisches Syndrom mit Multiorganbeteiligung, SpO₂=Periphere kapillare Sauerstoffsättigung, TS=Toxischer Schock</p> | |

Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs sind neben dem Alter insbesondere vorbestehende Komorbiditäten sowie Adipositas [1, 26] – diese erhöhen das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf unabhängig vom Alter [15], auch bei Kindern und Jugendlichen [25]. Bei hospitalisierten Kindern sind pulmonale (15%) und kardiale (8%) Vorerkrankungen häufiger registriert worden [1]. Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren steigt das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf entsprechend. Aktuell werden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis <18 Jahren folgende Faktoren als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf betrachtet [26]:

- Adipositas (>97. Perzentile des Body Mass Index)
- Trisomie 21
- Komorbiditäten:
 - Angeborene oder erworbene Immundefizienz oder relevante Immunsuppression
 - Angeborene zyanotische Herzfehler (O₂-Ruhesättigung <80%) und Einkammerherzen nach Fontan-Operation
 - Chronische Lungenerkrankungen mit einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion unterhalb der 5. Perzentile, definiert als z-Score-Wert <-1,64 für die forcierte Einsekundenkapazität oder Vitalkapazität
 - Schweres oder unkontrolliertes Asthma bronchiale
 - Chronische Nierenerkrankungen
 - Chronische neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen

- Diabetes mellitus, wenn nicht gut eingestellt bzw. mit Hämoglobin (Hb)A1c-Wert >9,0%
- Schwere Herzinsuffizienz
- Schwere pulmonale Hypertonie
- Syndromale Erkrankungen mit schwerer Beeinträchtigung
- Tumorerkrankungen und maligne hämatologische Erkrankungen

Als allgemeine Prädiktoren für einen schwereren Verlauf werden laut dem Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) neben Alter (>50 Jahre), männlichem Geschlecht, Dyspnoe und Persistenz von Fieber auch eine ausgeprägte Lymphozytopenie und eine Erhöhung von Biomarkern wie C-reaktives Protein (CRP), D-Dimer, Lactatdehydrogenase (LDH) und Troponin gesehen [15]. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie konnten 13 Tage nach Symptombeginn neben einem CRP-Anstieg auch ein Anstieg des Serumferritins und des Interleukin (IL)-6 als Surrogatparameter für eine mögliche Hyperinflammation beobachtet werden [27, 28].

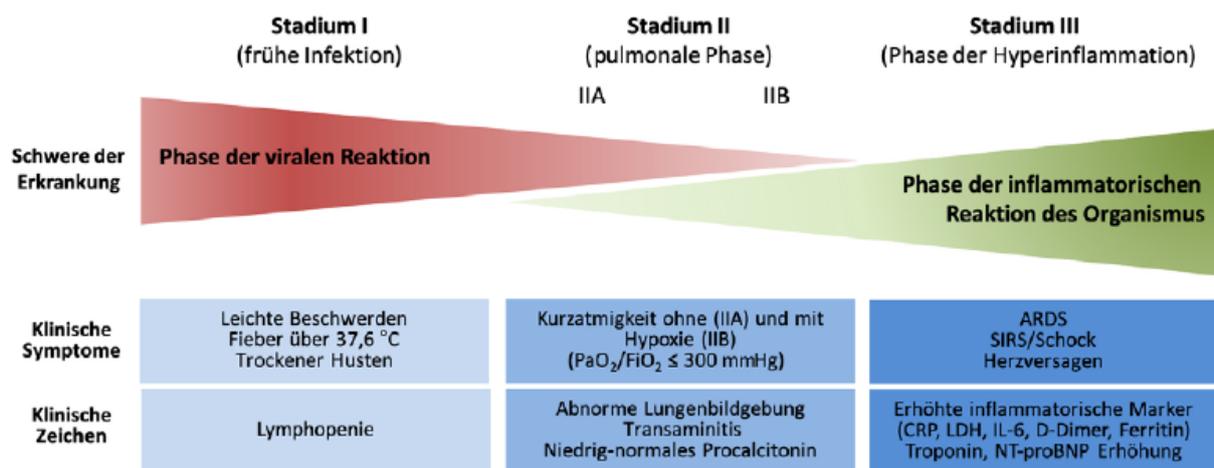


Abbildung 1: COVID-19-Stadien

Quelle: Modifiziert nach [29]

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

Abbildung 1 veranschaulicht die drei COVID-19-Phasen sowie die damit verbundene Symptomatik [29]: In der **ersten Phase**, der **Frühphase der Infektion**, ist die Symptomatik von Patienten mit COVID-19 unspezifisch und ähnelt, mit zuerst milden Symptomen wie Kopfschmerzen und einer verstopften Nase bis hin zu spezifischeren Symptomen, wie Husten oder Fieber, der vieler anderer respiratorischer Erkrankungen [15, 25]. Bei bis zu 80% der Patienten klingen die milden bis moderaten Symptome in der Regel innerhalb weniger Tage spontan bis zur vollständigen Genesung wieder ab [15, 30]. Bei Patienten, deren Infektion entweder durch die körpereigene Immunantwort oder durch therapeutische Maßnahmen in dieser Phase verbleibt, ist die Prognose in der Regel sehr gut [29].

In der **pulmonalen zweiten Phase** kommt es etwa sieben bis zehn Tage nach Symptombeginn zu einer klinischen Verschlechterung mit hohem Fieber und/oder Hypoxämie sowie zur fortschreitenden Entwicklung Pneumonie-ähnlicher Symptome. Diese zweite Phase der Infektion (pulmonale oder pneumovaskuläre Erkrankung) entspricht einer viralen SARS-CoV-2-Pneumonie [27, 29]. Im Rahmen einer Pneumonie treten weitere grippeähnliche Symptome (Myalgien, Arthralgien, Cephalgien, Palpitationen, Kreislaufbeschwerden und Diarrhoe) und auch respiratorische Symptome wie Husten (mit oder ohne Auswurf), Fatigue, Brustschmerzen beim Atmen oder Husten sowie speziell bei älteren Patienten neurologische Symptome (beispielsweise Desorientiertheit) auf [31, 32].

Kommt es im Rahmen der mit COVID-19-assoziierten Pneumonie zu einer akuten hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz, wird ein Therapieversuch mit High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung empfohlen [19]. Eine Sauerstoffsättigung (sO_2) $<94\%$ äußert sich in vielfältigen, teils diffusen Symptomen, die mit weiter abnehmender sO_2 , respektive anhaltendem Sauerstoffmangel, zunehmend belastend für den Patienten werden. So zeigen sich zunächst Schwindel, Schwäche und allgemeines Unwohlsein. Im weiteren Verlauf kann es zu Schmerzen in der Brust, Zittern, Schweißausbrüchen, abwechselndem Hitze- und Kältegefühl sowie veränderter Wahrnehmung bis hin zu Bewusstlosigkeit kommen [33]. Auch in dieser Phase steht die Reduktion der Viruslast im Vordergrund, um so eine systemische inflammatorische Reaktion und insbesondere einen Alveolarschaden mit konsekutiver Einschränkung der Sauerstoffversorgung zu verhindern [30]. Die Indikation zur zusätzlichen Sauerstoffgabe bei pädiatrischen Patienten ist mindestens eines der folgenden Symptome (zusätzlichen zu Symptomen einer milden oder moderaten Erkrankung): Periphere kapillare Sauerstoffsättigung (SpO_2) $<92\%$ der Raumluft, Tachypnoe (unabhängig von Fieber und Schreien), weitere systemische Symptome (wie Schläfrigkeit, Lethargie, Krampfanfälle, Dehydrierung) und/oder Sepsis [25]. Die Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation ist im Regelfall eine Dyspnoe und Hypoxämie ($SpO_2 <90\%$) oder eine erhöhte Atemfrequenz ($>25-30$ Atemzüge/min). Oft finden sich bereits bilaterale pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen in der Bildgebung [19]. Bei etwa 15% der hospitalisierten Patienten besteht die Indikation zur intensivmedizinischen Therapie und etwa 56% der Intensivpatienten benötigten eine invasive Beatmung [15]. Die Notwendigkeit hierzu besteht bei einem hypoxämischen respiratorischen Versagen. Die Zeitdauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt ca. sechs Tage, die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung 18 Tage [19].

Der Übergang in die **hyperinflammatorische dritte Phase** erfolgt fließend und manifestiert sich bei einem Teil der Patienten meistens ab der dritten Woche mit einem Sepsis-ähnlichen Krankheitsbild [34]. Es wird angenommen, dass die Hyperinflammationsphase, die bei einigen schwerkranken COVID-19-Patienten auftritt, auf eine übermäßige Entzündungsreaktion mit erhöhten Plasmakonzentrationen von Entzündungsmediatoren (proinflammatorische Zytokine und Chemokine), dem sogenannten Zytokin-Sturm, zurückzuführen ist [27, 30]. Scheinbar löst die verzögerte, aber exzessive Produktion dieser Zytokine und Chemokine eine dysregulierte Immunantwort auf eine COVID-19 aus [27]. Durch die Hyperinflammation kommt es bei

kritisch erkrankten COVID-19-Patienten beispielsweise zu einem Alveolarschaden mit klinischer Manifestation in Form eines ARDS und/oder zum klinischen Bild einer Sepsis, respektive eines septischen Schocks mit Multiorganversagen, das mit einer hohen Mortalität assoziiert ist [1, 27, 29, 30].

Manifestationen, Komplikationen und Folgeerkrankungen

COVID-19 kann sich in vielfältiger Weise manifestieren, nicht nur in der Lunge, sondern auch in anderen Organsystemen. Derzeit wird davon ausgegangen, dass die Manifestationsorte unter anderem von der Dichte der Rezeptoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2 (ACE2) in den Geweben abhängig sind, durch die das Virus in die Zelle eindringt. Es werden neben direkten zytopathischen (zellverändernden) Effekten überschießende Immunreaktionen sowie Durchblutungsstörungen in Folge einer Hyperkoagulopathie beobachtet [1].

Insbesondere bei schweren und kritischen Verläufen von COVID-19 kommt es bei Patienten zu einer hoch variablen klinischen Symptomatik. Neben den zumeist im Vordergrund stehenden Lungenveränderungen sind auch zahlreiche weitere Organschädigungen und entsprechende Spätkomplikationen möglich – das Schädigungsmuster kann hierbei neben der Lunge auch Herz, Nieren, Nervensystem, Gefäßsystem, Muskulatur und Psyche betreffen [1, 19]. Bei schweren Infektionen der Atemwege kann es zu kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Myokardschädigungen, Myokarditis, akutem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und venösen thromboembolischen Ereignissen kommen [1]. Aufgrund einer pathologisch erhöhten Blutgerinnung bei schweren COVID-19-Verläufen wird zudem das Risiko für Thromboembolien sowie für Lungenarterien- und zerebrovaskuläre Embolien und mögliche Folgeschäden erhöht. Bei schwer erkrankten beatmungspflichtigen COVID-19-Patienten sind akute, unter Umständen dialysepflichtige Nierenversagen möglich [1, 15]. Eine schwere COVID-19 kann zudem mit weiteren Infektionen einhergehen, in einigen Fällen wurden Superinfektionen mit multiresistenten Bakterien (z. B. *Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter baumannii*) diagnostiziert [1]. Auch ist die Entwicklung eines Hyperinflammationssyndroms, in dessen Folge es zu Multiorganversagen kommen kann und das mit einer hohen Mortalität assoziiert ist, bei Patienten mit schwerer COVID-19 möglich [1, 15]. Darüber hinaus steht COVID-19 möglicherweise auch in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Symptomen, respektive Krankheitsbildern, sowie mit SARS-CoV-2-assoziierten (Meningo-)Enzephalopathien und Schlaganfällen. Zudem sind Fälle des Guillain-Barré-Syndroms, einer Erkrankung, die zu vorübergehenden Lähmungen führt, und des Miller-Fisher-Syndroms beschrieben worden [1].

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

und nicht anderweitig erklärbar sind. Erste Hinweise dazu fanden sich Mitte 2020, seitdem werden mögliche längerfristige gesundheitliche Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion intensiv erforscht [1]. Neben spezifischen Organmanifestationen wie einer Verschlechterung der Lungenfunktion oder Anzeichen einer Myokarditis finden sich die unterschiedlichsten Symptome bei den Patienten, die teilweise über Monate fortbestehen, aber auch welche, die phasenweise oder neu auftreten. Häufig finden sich Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Niedergeschlagenheit, Erschöpfung und eingeschränkte Belastbarkeit, neurokognitive Störungen wie vermehrte Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen (Fatigue-Syndrom). In leichten Fällen kann sich dies wie „Gehirnnebel“ (sog. Brain Fog) anfühlen. Zudem kommt es zu psychischen Symptomen wie beispielsweise Ängstlichkeit, Depressivität aber auch zu Schlafstörungen, Muskelschwäche und -schmerzen. Die Mehrzahl dieser Patienten ist nur mit Mühe oder gar nicht in der Lage, den Alltag zu bewältigen [1, 2, 15, 19, 25]. Bisher kann nicht zuverlässig eingeschätzt werden, wie häufig Long-COVID/Post-COVID auftritt. Bis zu 76% der stationär behandelten erkrankten Erwachsenen hatten noch sechs Monate nach Entlassung ein oder mehrere Symptome, bei Kindern und Jugendlichen hatte etwa ein Viertel, insbesondere ältere Kinder und Jugendliche, noch längerfristig mindestens ein Symptom und rund 10% mehrere Symptome. Wenn auch leichtere Verläufe einbezogen werden, wird das Vorkommen von Langzeitsymptomen nach zwölf oder mehr Wochen bei Erwachsenen auf 2-20% und bei Kindern und Jugendlichen auf 2-12% geschätzt, wobei die Anteile für ältere Kinder und Jugendliche und für Jungen höher ausfallen. Allgemein wird ein Rückgang der Symptome über die Zeit beobachtet. Jedoch besteht häufig eine Arbeitsunfähigkeit über Wochen bis Monate und Krankenversichertendaten zeigen eine häufigere Inanspruchnahme von Leistungen wegen körperlicher und psychischer Neuerkrankungen, einen vermehrten Medikationsbedarf und eine höhere Sterblichkeit [1].

Infolge der pulmonalen und extrapulmonalen Symptomatik einer schweren und kritischen Erkrankung hat COVID-19 weltweit zu einem erheblichen Verlust an Menschenleben geführt. Die Sterblichkeitsrate aller Patienten mit COVID-19 liegt in Deutschland aktuell bei 0,5% (Verstorbene: 114.351, bestätigte Fälle gesamt: 7.581.381) [7]. Gemäß einer Studie von Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse, die mit COVID-19 stationär behandelt wurden, betrug die Sterblichkeit im Krankenhaus 22%, wobei es große Unterschiede zwischen Patienten ohne Beatmung (16%) und mit Beatmung gab (53%). Eine Folgeauswertung, die auch die zweite Welle einschloss, zeigte eine gleichbleibend hohe Sterblichkeit auf der Intensivstation [19]. Die aktuell gültige S3-Leitlinie empfiehlt als wesentlichen Bestandteil der Versorgung die Integration rehabilitativer Angebote, die bereits auf der Normalstation, respektive Intensivstation indiziert werden und sich als stationäre oder ambulante Rehabilitation je nach Erkrankungsbild in entsprechenden Rehabilitationskliniken (pneumologisch, kardiologisch, neurologisch oder auch psychiatrisch/psychotherapeutisch) fortsetzen. Insbesondere sollte, sofern vorhanden, hausintern in Kliniken im Rahmen einer Maximalversorgung eine Frührehabilitation begonnen werden [19].

Zur klinischen Präsentation bei Kindern gibt es nur wenige Daten, im Allgemeinen ist die klinische Manifestation deutlich milder als bei Erwachsenen und schwere Verläufe sind selten. Bisher gibt es nur Einzelfallberichte bei Säuglingen und Kindern über die bei Erwachsenen

häufig auftretende COVID-19-Pneumonie oder ein ARDS. In der Omikron-Welle wurden vorwiegend Symptome einer oberen Atemwegsinfektion sowie Durchfall und Erbrechen beobachtet [19]. Speziell bei älteren Kindern kann es in seltenen Fällen zur Entwicklung eines akuten hyperinflammatorischen Syndroms mit Multiorganbeteiligung (PIMS; Synonym: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children [MIS-C]⁵) in Kombination mit einem toxischen Schock (TS)-Syndrom kommen, das Ähnlichkeit mit dem Kawasaki-Syndrom aufweist, sich aber in Pathophysiologie und Altersspektrum unterscheidet [1, 19, 25]. PIMS tritt typischerweise zwei bis vier Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion auf, auch bei Patienten mit einem initial asymptomatischen Verlauf [25]. Es besteht in vielen Fällen ein erhöhtes Risiko einer Schocksymptomatik und einer Herz-Kreislauf-Insuffizienz und über die Hälfte der betroffenen pädiatrischen Patienten muss intensivmedizinisch behandelt werden [8, 25]. Für Kinder mit komplizierteren Verläufen (beispielsweise bei Entwicklung von koronaren Aneurysmen) ist die Langzeitprognose unklar und die Sterblichkeit wird mit 1-3,5% beziffert; in Deutschland wurde bislang kein Todesfall beschrieben [1, 19]. PIMS/MIS-C wird mit einer postinfektiösen Dysregulation des Immunsystems im Zusammenhang gebracht, bei der ursächlich auch eine überschießende T-Zellaktivierung, möglicherweise infolge von Viruspersistenz, diskutiert wird [2]. Die hyperinflammatorische Komponente bei COVID-19 und der zeitliche Verlauf ermöglichen nicht immer eine klare Abgrenzung zur akuten Infektion. Daher sollte PIMS/MIS-C vielmehr als lebensbedrohliche, hyperinflammatorische Verlaufsform (bzw. Komplikation) der pädiatrischen SARS-CoV-2 Infektion und nicht als eigene Entität betrachtet werden (siehe Tabelle 3-4) [25].

Zielpopulation

Die relevante Zielpopulation für RDV umfasst folgende zwei Teilpopulationen:

- Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)

und

- Pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu

⁵ Es gibt verschiedene Terminologien und Diagnosekriterien für diese Hyperinflammation in Zusammenhang mit SARS-CoV-2: Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrom nach dem Royal College of Pediatrics and Child Health (UK) und Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C nach der WHO und dem CDC [25].

bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Behandlung der COVID-19

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, wobei supportiven Maßnahmen und hier insbesondere der ausreichenden Oxygenierung bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt [15, 19].

In der Frühphase der COVID-19-Infektion entwickeln bis zu 80% der Patienten milde bis moderate Symptome, die sich im Verlauf spontan, d. h. ohne weitere spezifische antivirale Therapie, bis zur vollständigen Genesung zurückbilden [15, 30]. Leicht erkrankte Patienten ohne Risikofaktoren für Komplikationen, wie beispielsweise Immunsuppression, relevante chronische Grunderkrankungen oder hohes Alter, können mit der entsprechenden ambulanten Betreuung im häuslichen Umfeld verbleiben. Bei Patienten, bei denen eine stationäre Aufnahme notwendig ist, liegen oft Komorbiditäten und/oder Risikofaktoren vor (siehe auch Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs). Die häufigsten sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes mellitus und chronische Lungenerkrankungen. Auch Adipositas ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor, speziell bei männlichen Patienten und jüngeren Bevölkerungsgruppen [19]. Das frühzeitige Erkennen von Patienten mit schwerem und/oder kritischem Verlauf ermöglicht die rasche Einleitung optimierter unterstützender Behandlungen und die sichere frühzeitige Hospitalisierung mit (intensiv)medizinischer Überwachung und Versorgung, einschließlich Zugang zu zusätzlicher Sauerstoffversorgung (nicht-invasiv oder invasiv) [15].

Im Rahmen der stationären Behandlung sollte der funktionelle Status erhoben sowie eine klinische Evaluation potenziell instabiler Komorbiditäten und die Messung der sO_2 zur Beurteilung der Oxygenierung durchgeführt werden [19]. Des Weiteren müssen die Vitalparameter engmaschig überwacht werden, um klinische Verschlechterungen frühzeitig zu erkennen und es sollte eine Thromboseprophylaxe eingeleitet werden. Entzündungsparameter (CRP, IL-6), Nierenfunktion, Leberwerte, Gerinnung (inkl. D-Dimer) müssen regelmäßig kontrolliert und je nach klinischem Verlauf sollte eine Bildgebung durchgeführt werden [15]. Entsprechend der S3-Leitlinie [19] besteht eine Indikation zur intensivmedizinischen Therapie bei

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

Zur Behandlung der COVID-19 mit Hypoxämie, respektive einer respiratorischen Insuffizienz wird zunächst die Gabe von Sauerstoff über Nasensonde, Venturi-Maske und High-Flow Nasenkanüle (HFNC) empfohlen. Bei progredienter Verschlechterung des Gasaustausches und vermehrtem Sauerstoffbedarf ist die Indikation zur Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Therapie oder zur nichtinvasiven Beatmung, respektive zur invasiven Beatmung zu

überprüfen. Ziel ist dabei die Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung des Blutes mit einer $SpO_2 \geq 92\%$. Es wird empfohlen, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie (Sauerstoffpartialdruck $[PaO_2]$ /Inspiratorische Sauerstoffkonzentration $[FiO_2] < 150$ mmHg) und Atemfrequenzen > 30 Atemzüge/min die Intubation und invasive Beatmung zu erwägen, bei einem PaO_2/FiO_2 von < 100 mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen [19]. Die Indikation zur zusätzlichen Sauerstoffgabe bei pädiatrischen Patienten ist mindestens eines der folgenden Symptome (zusätzlichen zu Symptomen einer milden oder moderaten Erkrankung): $SpO_2 < 92\%$ der Raumluft, Tachypnoe (unabhängig von Fieber und Schreien), weitere systemische Symptome (wie Schläfrigkeit, Lethargie, Krampfanfälle, Dehydrierung) und/oder Sepsis [25].

Das Hauptziel der supportiven Therapie ist somit die Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung des Patienten entsprechend seiner Symptomatik [15, 19]. Das Hauptziel der medikamentösen Therapie ist die Reduktion der Viruslast und die Verhinderung, respektive Behandlung der systemischen Hyperinflammation. Entsprechend können zur medikamentösen Therapie bei stationärer Behandlung potenziell direkt antiviral wirksame Medikamente oder immunmodulatorische Substanzen eingesetzt werden [19]. Dabei steht speziell in der frühen Phase der Erkrankung neben der supportiven Behandlung mit ausreichender Oxygenierung vor allem die Reduktion der Viruslast im Vordergrund, wohingegen in der hyperinflammatorischen Phase, in der die entzündungsbedingte Symptomatik dominiert, eher die Immunmodulation im Fokus der Therapie steht. Entsprechend sollte der Einsatz von direkt antiviral wirksamen Medikamenten hauptsächlich in der Frühphase der Infektion und bei relevanten klinischen Symptomen oder klinischen Zeichen einer Verschlechterung (und somit relevantem Risiko für den Übergang in weitere Erkrankungsphasen) erfolgen [30]. Die Behandlung von Kindern orientiert sich vorrangig an Studienergebnissen und Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin, da bisher keine randomisierten Interventionsstudien für Kinder publiziert wurden [19]. Die medikamentösen Therapieempfehlungen in der Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 stellen entsprechend einen Expertenkonsens dar und orientieren sich am individuellen Risikoprofil, klinischen Schweregrad des individuellen Verlaufs und berücksichtigt dabei auch die aktuelle Phase der Infektion. Auf dieser Basis kommen antivirale und/oder anti-inflammatorische Therapien im individuellen Krankheitsverlauf bei Kindern und Jugendlichen zum Einsatz. Dabei soll vor der Anwendung einer spezifischen antiviralen oder antiinflammatorischen Substanz, die im Kindesalter in der Regel als Off-Label Therapie erfolgt, eine sehr sorgfältige Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses erfolgen [25].

Eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern konnte in Studien bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Hospitalisierungsrate, zu weniger COVID-19-assoziierten Arztbesuchen, respektive Vorstellungen in Notaufnahmen sowie zu einer Reduktion des Sauerstoffbedarfs und der Mortalität führen [15]. Der Einsatz der Antikörper wird in der Frühphase der Infektion empfohlen und richtet sich nach den Impfschutz der Patienten und dem Vorliegen von Risikofaktoren. Dabei muss das jeweilige neutralisierende Potenzial gegen die SARS-CoV-2-Virusvarianten beachtet werden [15, 19, 35]. Die in Deutschland verfügbare Antikörper-

Kombination Casirivimab/Imdevimab⁶ ist bei der Omikron-Variante nicht wirksam. Eine Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante weist lediglich Sotrovimab⁶ auf, allerdings ist diese bei den Sublinien BA.2, BA.4 und BA.5 deutlich reduziert [13, 35, 36]. RDV wird in der Frühphase von COVID-19 bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, die noch keine Sauerstoffsupplementation benötigen, empfohlen, und bei Patienten mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf (jeweils maximal bis zu sieben Tage nach Symptombeginn) [15]. In der gemeinsamen Stellungnahme der führenden Fachgesellschaften zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 kann bei ungeimpften Kindern und Jugendlichen oder bei Risiko-Patienten mit potentiell schlechtem Impfansprechen in einer frühen Infektionsphase (<5-7 Tage Symptome) eine Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern oder eine Therapie mit RDV über 3 Tage erwogen werden. Des Weiteren kann eine Therapie mit RDV frühzeitig bei Pneumonie und Sauerstoffbedarf durchgeführt werden. Die möglichst frühzeitige Therapie mit RDV kann auch bei Kindern <12 Jahren bzw. mit einem Körpergewicht <40 kg mit dem klinischen Bild oder Risiken für einen schwerwiegenden Verlaufs über 5 Tage (ohne Sauerstoffbedarf: über 3 Tage) (unter Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses) erwogen werden. Ebenso kann bei Risiko-Patienten eine 3-tägige Gabe erfolgen, falls keine neutralisierenden monoklonalen Antikörper zur Verfügung stehen [25]. Bei Kindern mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf und/oder mit notwendiger Atmungsunterstützung kann eine systemische anti-inflammatorische Therapie mit Steroiden bei akuter SARS-CoV-2 Infektion eingesetzt werden [19, 25], es kann allerdings keine evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden [15].

Sobald hyperinflammatorische Prozesse in Gang gesetzt wurden, werden diese allein durch die Reduktion der Viruslast und Elimination des Virus nicht mehr relevant beeinflusst, sodass in dieser Phase zunehmend Therapieansätze im Vordergrund stehen, die auf die Verhinderung von immunologischen Komplikationen oder auf eine Immunmodulation abzielen [30]. Entsprechend werden bei Patienten mit Sauerstoffbedarf primär immunmodulatorische Therapien empfohlen (Januskinase [JAK]-Inhibitoren [aktuell keine Zulassung], Dexamethason, Tocilizumab) [15, 19]. Auch bei Kindern und Jugendlichen soll bei einem hyperinflammatorischen Krankheitsverlaufes (PIMS/MIS-C) je nach den individuell führenden klinischen Zeichen eine direkte immunmodulatorische bzw. anti-inflammatorische und anti-koagulatorische Therapie erfolgen [25].

RDV war bis anhin für die Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), zugelassen [37]. Nach einer Erweiterung des Anwendungsgebiets im Dezember 2021 war RDV auch für die Behandlung von Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, zugelassen. Dabei sollte der Einsatz von RDV optimalerweise in der Frühphase der Erkrankung erfolgen, um

⁶ Zugelassen für Jugendliche ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

durch die Reduktion der Viruslast nicht nur die Akutsymptomatik zu lindern und die Erkrankungsdauer zu verkürzen, sondern auch eine systemische inflammatorische Reaktion mit Alveolarschaden und klinische Progression zu verhindern [30]. Entsprechend wird der Therapiestart möglichst innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn empfohlen [15]. Die antivirale Aktivität von RDV wurde in vitro gegen alle bisher identifizierten Hauptvarianten von SARS-CoV-2 bestätigt, einschließlich Alpha, Beta, Gamma, Delta und Epsilon, und auch die Omikron-Variante weist gegenüber der antiviralen Aktivität von RDV keine Verringerung der Empfindlichkeit auf [37].

Der Großteil der COVID-19-Fälle ist von milder bis moderater Ausprägung und bedarf entsprechend keiner spezifischen Therapie, insbesondere auch bei Kindern und Jugendlichen [25]. Es kann aber auch bei Kindern und Jugendlichen zu schweren Verläufen kommen und in der Omikron-Welle wurden besonders in der Altersgruppe unter vier Jahren etwas mehr Fälle als in den vergangenen Wellen mit der Alpha- und der Delta-Variante stationär behandelt [1, 19, 25]. Die klinische Progression zu einer schweren oder kritischen COVID-19 ist mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden und entsprechend therapiebedürftig. So kommt es in der, einer viralen SARS-CoV-2-Pneumonie entsprechenden, pulmonalen zweiten Phase etwa sieben bis zehn Tage nach Symptombeginn zu einer klinischen Verschlechterung mit hohem Fieber und Hypoxämie sowie zum Auftreten und der fortschreitenden Entwicklung Pneumonie-ähnlicher Symptome, grippeähnlicher Symptome (Myalgien, Arthralgien, Cephalgien, Palpitationen, Kreislaufbeschwerden und Diarrhoe), respiratorischer Symptome (Husten mit oder ohne Auswurf, Brustschmerzen beim Atmen oder Husten) sowie speziell bei älteren Patienten auch neurologischer Symptome (Desorientiertheit) [15, 27, 29, 31, 32].

Kommt es im Rahmen der mit COVID-19-assoziierten Pneumonie zu einer akuten hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz, wird ein Therapieversuch mit High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung empfohlen [19]. Die Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation ist im Regelfall eine Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz (>25-30 Atemzüge/min), wobei ein Abfall der sO_2 mit Hypoxämie ($SpO_2 < 90\%$) im Vordergrund steht [19]. Eine invasive Beatmung – primär aufgrund einer hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz – benötigen etwa 56% der Intensivpatienten [15]. Die Dauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt ca. sechs Tage, die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung 18 Tage [19].

Zusammengefasst leiden Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Pneumonie an einer Vielzahl belastender Symptome [27, 31, 32], die mit Fortschreiten der Erkrankung an Art und Schwere bis hin zur Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung und (nicht-)invasiver Beatmung weiter zunehmen können. Zudem verschlechtert sich mit fortschreitender Krankheitsprogression nicht nur die Prognose für den Patienten erheblich, sondern es steigt auch das Risiko für Multiorgan-Langzeitfolgen. Aktuell wird auch davon ausgegangen, dass neben Langzeitfolgen und möglicherweise bleibenden Beeinträchtigungen von intensivpflichtigen und beatmungsbedürftigen Patienten selbst bei einem leichten Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2-Infektion eine Vielzahl unterschiedlicher Folgeschäden möglich sind [19]. Die Langzeitfolgen von COVID-19 sind derzeit noch nicht völlig geklärt,

allerdings zeigen Nachuntersuchungen, dass Erkrankte auch Wochen oder Monate nach ihrer Infektion noch Symptome aufweisen oder neue Symptome entwickeln können (Long-COVID, respektive Post-COVID-Syndrom) [1, 2, 15, 19].

Aufgrund der raschen weltweiten Ausbreitung von SARS-CoV-2 mit teils gravierenden Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität besteht ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien, um ein Fortschreiten von COVID-19 zu einem schweren und/oder kritischen Verlauf zu verhindern. Dies betrifft insbesondere antivirale Therapien, die durch die Reduktion der Viruslast nicht nur darauf abzielen, die Akutsymptomatik zu lindern, sondern auch zur Verhinderung einer systemischen (hyper)inflammatorischen Reaktion und insbesondere eines Alveolarschaden mit konsekutiver Einschränkung der Sauerstoffversorgung beitragen [30]. Aufgrund der pathophysiologischen Dynamik von akuten Atemwegsinfektionen, bei denen der Virusvermehrung die größte Bedeutung in den ersten Tagen nach der Infektion beigemessen wird, werden antivirale Substanzen in der frühen Phase von COVID-19 empfohlen [15, 19, 25].

Therapeutischer Bedarf

Das wichtigste Therapieziel im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet besteht darin, die Dauer der SARS-CoV-2-Infektion und damit die Dauer der Symptome zu verkürzen und somit eine möglichst schnelle und vollständige Genesung der Patienten herbeizuführen. Gleichzeitig sollen das oftmals rasche Fortschreiten der Erkrankung und schwere Verlaufsformen, die mit schwerer Symptomatik, erhöhter Mortalität und zudem potenziell schweren Langzeitfolgen (Long-COVID, respektive Post-COVID-Syndrom/PIMS, respektive MIS-C) einhergehen können, möglichst verhindert werden. Das antivirale Arzneimittel RDV ist bislang für die Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn), zugelassen. Des Weiteren besteht eine Zulassung für Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus und infolgedessen die ursächlich durch das Virus ausgelöste Symptomatik und konsekutiv die systemische Hyperinflammation und deren klinische Manifestationen. Bei Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low-Flow Sauerstofftherapie) lindert RDV die Akutsymptomatik, verbessert den Gesundheitszustand des Patienten und erhöht signifikant die Genesungsrate. Zudem verhindert RDV die Krankheitsprogression und damit eine potenziell mit Nebenwirkungen und Langzeitfolgen assoziierte intensivmedizinische Behandlung und reduziert insbesondere bei frühzeitigem Behandlungsbeginn das Mortalitätsrisiko deutlich. Bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, reduziert RDV die Hospitalisierungsrate und auch Arztbesuche werden vermieden, womit RDV nicht nur zur raschen Genesung der Erkrankten beiträgt, sondern auch zur Entlastung des Gesundheitssystems. In den jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren wurde vom G-BA im Vergleich zur zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für RDV vergeben [38, 39].

Die im vorliegenden Dossier relevante Zulassungserweiterung von RDV bezieht sich auf

- Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)

und

- Pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Entsprechend kann RDV nun auch bei Kindern und Jugendlichen in einer früheren Phase der Erkrankung als Therapieoption eingesetzt werden und bei diesen Patienten das Fortschreiten von COVID-19 effektiv verhindern, dies sowohl bei pädiatrischen Patienten mit und ohne Sauerstoffbedarf. Zwar sind zumindest für die ≥ 12 -Jährigen grundsätzlich auch verschiedene monoklonale Antikörper zugelassen, allerdings ist die Antikörper-Kombination Casirivimab/Imdevimab bei der derzeit vorherrschenden Omikron-Variante nicht wirksam [36] und die Wirkung von Sotrovimab ist bei den Omikron-Sublinien BA.2, BA.4 und BA.5 deutlich reduziert [13, 35, 36]. Die antivirale Aktivität von RDV hingegen ist auch gegenüber der Omikron-Variante und deren Sublinien sowie in Anbetracht des Wirkmechanismus perspektivisch auch gegenüber weiteren Varianten nicht verringert [37]. Für Kinder <12 Jahren gibt es derzeit keine zugelassene Therapie für COVID-19.

In den Therapieempfehlungen der Fachgruppe COVRIIN am RKI zur antiviralen Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19) wird RDV als Virostatikum der ersten Wahl genannt [36]. In den Hinweisen zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 der STAKOB wird RDV in der Frühphase von COVID-19 bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, die noch keine Sauerstoffsupplementation benötigen, empfohlen, und bei Patienten mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf (jeweils maximal bis zu sieben Tage nach Symptombeginn) [15]. Auch in der Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 finden sich Empfehlungen zum Einsatz von RDV. So kann bei ungeimpften Kindern und Jugendlichen oder bei Risiko-Patienten mit potentiell schlechtem Impfansprechen in einer frühen Infektionsphase (<5-7 Tage Symptome) eine Therapie mit RDV über 3 Tage erwogen werden. Des Weiteren kann eine Therapie mit RDV frühzeitig bei Pneumonie und Sauerstoffbedarf durchgeführt werden [25]. In einer aktuellen Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) konstatiert Prof. Dr. Torsten Bauer, Präsident der DGP, zum Nutzen von RDV in der klinischen Praxis wie folgt ([idw-online.de/de/news799552](https://www.idw-online.de/de/news799552)): „Diese leitliniengerechte Therapie in den Krankenhäusern braucht jetzt die zugesicherte Finanzierung von Remdesivir – im COVID-19-Kontext ist es ein Medikament von nationaler Bedeutung und gehört bereits diesen Winter in das Behandlungsangebot aller deutschen Krankenhäuser“.

Zusammengefasst deckt die Zulassungserweiterung von RDV einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine deutliche Verbesserung der noch immer deutlich limitierten, respektive für Kinder <12 Jahren nicht vorhandenen therapeutischen Optionen für die hier relevanten Patientenpopulationen dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das RKI als Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit ist im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) beauftragt, die ihm übermittelten Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu sammeln und unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Dem Gesundheitsamt wird gemäß § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe t des IfSG der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod in Bezug auf COVID-19 sowie gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 44a IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von SARS-CoV-2, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet [40]. COVID-19-Meldungen, die der Falldefinition des RKI entsprechen, werden an das RKI weitergeleitet. Ein COVID-19-Fall ist dabei 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 [40]. In Veröffentlichungen des RKI, die nicht nach Falldefinitionskategorien differenzieren, werden nur Fälle gezählt, bei denen der labordiagnostische Nachweis mittels Nukleinsäure-Nachweis oder Erregerisolierung erfolgt ist. Aufgrund der zwischenzeitlich geänderten Vorgaben, beispielweise hinsichtlich der Entisolierung und insbesondere auch der Aufhebung der Testpflicht an Schulen und Kindertagesstätten, aber auch der mittlerweile weitgehend gelockerten Reiserestriktionen in Bezug auf Testvorgaben, ist davon auszugehen, dass maximal in den Situationen, in denen ein Nukleinsäure-Nachweis notwendig ist, dieser auch tatsächlich durchgeführt wird. Das führt dazu, dass die vom RKI berichteten Daten naturgemäß eine deutliche Unterschätzung in nicht bekanntem Ausmaß darstellen. Erschwerend kommt hinzu, dass die Anzahl der gemeldeten COVID-19-Fälle von weiteren Faktoren wie der Aus-, respektive Überlastung der zuständigen Melde- und Gesundheitsbehörden sowie auch der Verfügbarkeit von (insbesondere auch kostenlosen) Testmöglichkeiten deutlich beeinflusst wird. Des Weiteren werden naturgemäß auch die asymptomatischen Infektionen nicht erfasst und führen weiterhin zu einer deutlichen Unterschätzung der Infektionszahlen. Insbesondere in

der hier relevanten Population der Kinder und Jugendlichen verläuft COVID-19 nach bisherigen Erkenntnissen meist mild und selbstlimitierend, hinzu kommt eine Anzahl an asymptomatischen Infektionen [25]. Es muss daher von einer deutlichen Untererfassung der tatsächlichen Infektionszahlen bei Kindern und Jugendlichen ausgegangen werden.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland wurden in den beiden bisherigen Verfahren zu RDV primär die Angaben des RKI (Tages- und Wochenberichte) herangezogen. Auf dieser Basis war es Annahmen-basiert grundsätzlich möglich, eine Patientenzahl in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) rechnerisch abzuschätzen und den Pandemie-immanenten Unsicherheiten über eine Spanne Rechnung zu tragen [41, 42]. Zwischenzeitlich ist davon auszugehen, dass die Unsicherheiten bei den zu treffenden Annahmen so ausgeprägt sind, dass jeder Versuch einer Schätzung grundsätzlich in Frage zu stellen ist. Einen Faktor im Hinblick auf diese Unsicherheiten stellen die verschiedenen Virusvarianten dar, die sich hinsichtlich ihrer Pathogenität, aber auch hinsichtlich ihrer Infektiosität und Virulenz unterscheiden, so dass die Art der Variante damit einen maßgeblichen Einfluss auch auf die Entwicklung der Patientenzahlen hat. Eine Voraussage der zukünftigen Varianten, respektive des Profils zukünftiger Varianten ist jedoch unmöglich. Insbesondere Mutationen des Spike-Proteins können sich auf die Wirksamkeit der impf-induzierten Immunantwort auswirken und die Replikationsfähigkeit und Virusinfektiosität beeinflussen. Zufällige genetische Variationen im Spike-Gen können die Virustransmission positiv (Immun-Escape, Infektiosität – kann zu einer erhöhten Zahl schwererer Krankheitsverläufe führen) oder negativ (beispielsweise reduzierte Trimer-Stabilität) beeinflussen. Bei dieser Evolution des Spike-Proteins handelt es sich um einen dynamischen Prozess, bei dem letztendlich die Virustransmissibilität den bestimmenden Selektionsfaktor darstellt. Demgemäß lässt sich auch das Risiko für die künftige Entstehung neuer, besorgniserregender Spike-Varianten nicht präzise quantifizieren [2]. Generell wird davon ausgegangen, dass eine hohe Zahl an Infektionen (bei Menschen und Tieren) die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung neuartiger Varianten, respektive Rekombinanten erhöht, begünstigt durch chronisch-persistierende Infektionen (beispielsweise in immundefizienten Wirten). Übertragung und Virulenz sind für SARS-CoV-2 entkoppelt, denn die Transmission erfolgt lange bevor schwere oder tödliche Folgen auftreten. Dementsprechend lässt sich auch nicht mit Gewissheit vorhersagen, ob zukünftige Varianten mehr oder weniger virulent sein werden als die derzeit vorherrschenden Omikron-Varianten [2].

Einen weiteren großen Einfluss auf die Entwicklung der Pandemie haben die kontakt- und/oder risikoreduzierenden Maßnahmen. Neben dem individuellen Verhalten im Hinblick auf die Reduktion des Infektionsrisikos und der Infektionsausbreitung im Rahmen von nationalen verpflichtenden kontakt- und/oder risikoreduzierenden Maßnahmen zählen dazu auch nationale und internationale Reiserestriktionen, die nachweislich einen erheblichen Einfluss insbesondere auch auf die Entwicklung der Inzidenz haben. Zukünftige Maßnahmen auf nationaler oder internationaler Ebene sind jedoch nur bedingt, respektive nicht vorhersagbar.

In Anbetracht der Unsicherheiten der jeweiligen Annäherungen an die Ermittlung der Zielpopulation stellen die Zahlen grundsätzlich eine Momentaufnahme dar und können sowohl eine deutliche Überschätzung als auch eine deutliche Unterschätzung darstellen.

In den Meldewochen (MW) 34 und 35 waren in Deutschland in der Altersgruppe der 0-11-Jährigen 14.874 und 11.872 COVID-19-Fälle gemeldet, in der Altersgruppe der 12-17-Jährigen 11.748 und 9.498 Fälle [43]. Angaben dazu, wie viele dieser Patienten im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegen nicht vor. Auch können die Annahmen, die für die entsprechende Population der Erwachsenen auf Basis der Hospitalisierungsrate zur Berechnung der Zielpopulation getroffen wurden [42], in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Angaben zu hospitalisierten Kindern und Jugendlichen nicht auf die hier relevante Population übernommen werden. Zur Hospitalisierung liegen Angaben zu den Altersgruppen 0-4, 5-14 und 15-34 Jahre vor. Hier waren in MW 35 in der jeweiligen Altersgruppe 131, 42 und 292 hospitalisierte Fälle gemeldet, insgesamt 465 Fälle (inklusive der Gruppe der 18-34-Jährigen, die für das vorliegende Dossier nicht relevant ist) [20]. Es wird entsprechend im Hinblick auf hospitalisierte Kinder und Jugendliche von einer Anzahl von weit unter 500 Patienten ausgegangen. Getrennte Angaben im Hinblick auf eine Hospitalisierung zu den hier relevanten Populationen im Alter von 4 Wochen bis <12 Jahren und im Alter von 12 bis <18 Jahren liegen nicht vor. Für die pädiatrischen Patienten im Alter von 4 Wochen bis <12 Jahren mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), liegen des Weiteren keine Angaben zu dem entsprechenden Sauerstoffbedarf vor. Auch für diese Population können die Annahmen, die für die entsprechende Population der Erwachsenen auf Basis der Hospitalisierungsrate zur Berechnung der Zielpopulation getroffen wurden [41], in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Angaben zu hospitalisierten Kindern und Jugendlichen nicht auf die hier relevante Population übernommen werden.

Im Hinblick auf die Hospitalisierung ist zu berücksichtigen, dass für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren die COVID-19-Impfung (inklusive Auffrischung der Impfung) generell empfohlen wird, bei erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung gemäß bestehender STIKO-Empfehlung wird eine weitere Auffrischungsimpfung empfohlen. Für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren ist die COVID-19-Impfung (inklusive zweimaliger Auffrischungsimpfung) dann empfohlen, wenn aufgrund von Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf gegeben ist. Wenn Kontaktpersonen ein Risiko für einen schweren Verlauf haben und selbst nicht geimpft werden können oder der begründete Verdacht auf einen nicht ausreichenden Schutz nach Impfung besteht, wird eine Grundimmunisierung mit zwei Impfungen empfohlen. Eine einzelne Impfstoffdosis wird allen anderen 5-11-Jährigen empfohlen, eine Grundimmunisierung ist auf individuellen Wunsch von Kindern oder Eltern möglich [8]. Grundsätzlich bietet die Impfung auch bei der Omikron-Variante nach wie vor einen guten Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisierung durch COVID-19 [6] und bei steigenden Impfquoten in den hier relevanten

Populationen ist mit einer sinkenden Hospitalisierungsrate zu rechnen. Inwieweit die Impfstoffe im Falle einer neuen SARS-CoV-2-Variante schützen, kann nicht vorhergesagt werden.

Bei den jeweiligen zur Verfügung stehenden Angaben handelt es sich entsprechend um eine maximale Anzahl an Patienten, die jedoch auch im Hinblick auf eine mögliche Obergrenze eine deutliche Überschätzung der jeweiligen Zielpopulation darstellt. Des Weiteren handelt es sich, wie bereits ausgeführt, nur um eine Momentaufnahme und es kann keine gesicherte Aussage zur weiteren Entwicklung dieser Zahlen gemacht werden.

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

Die Gefährdung der Gesundheit durch COVID-19 wird vom RKI für die Bevölkerung in Deutschland insgesamt als hoch eingeschätzt [5]. Aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten können im Rahmen der COVID-19-Pandemie auf Basis der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 weder belastbare Aussagen zu den jeweiligen Zielpopulationen noch zu deren künftiger Entwicklung getroffen werden.

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

| Jahr | Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 |
|--|-------------------------------|
| 2024 | Nicht berechenbar |
| 2025 | Nicht berechenbar |
| 2026 | Nicht berechenbar |
| 2027 | Nicht berechenbar |
| 2028 | Nicht berechenbar |
| CoV=Coronavirus, SARS =Severe Acute Respiratory Syndrome | |

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zbAM) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a |
|---|---|---|
| RDV | Nicht berechenbar | Nicht berechenbar |
| GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten können im Rahmen der COVID-19-Pandemie auf Basis der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 weder belastbare Aussagen zu den jeweiligen Zielpopulationen noch zu deren künftiger Entwicklung getroffen werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM)

| Bezeichnung der Therapie (zbAM) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|---|--------------------------|---------------------------------|
| RDV | <ul style="list-style-type: none"> Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) | Nicht quantifizierbar | Nicht berechenbar |
| | <ul style="list-style-type: none"> Pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | Nicht quantifizierbar | Nicht berechenbar |
| COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019 ,GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten können im Rahmen der COVID-19-Pandemie auf Basis der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 weder belastbare Aussagen zu den jeweiligen Zielpopulationen noch zu deren künftiger Entwicklung getroffen werden.

Hospitalisierte pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) können gemäß Zulassung eine Therapie mit RDV beginnen (siehe Abschnitt 3.2.4). Des Weiteren pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Somit wird für alle Patienten in der Zielpopulation ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 26. November 2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText3 (aufgerufen am: 31. August 2022).

- [2] Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. Stand: 15. Juli 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html (aufgerufen am: 31. August 2022).
- [3] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020.
- [4] World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 30 January 2020.
- [5] Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 29. Juni 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html (aufgerufen am: 31. August 2022).
- [6] Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 1. September 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
- [7] Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 1. September 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
- [8] Robert Koch-Institut. Impfung bei Kindern und Jugendlichen. Stand: 18. August 2022. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Impfung_Kinder_Jugendliche.html (aufgerufen am: 3. September 2022).
- [9] Robert Koch-Institut. Tabelle mit den gemeldeten Impfungen nach Bundesländern und Impfquoten nach Altersgruppen (2. September 2022, Tabelle wird montags bis freitags aktualisiert). Stand: 2. September 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquotenmonitoring.html;jsessionid=A0A6A9ADECD1136E296D5AEE870BC1F2.internet112?nn=13490888 (aufgerufen am: 3. September 2022).
- [10] Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 Aug 20;182(4):812-27 e19.
- [11] Sheward DJ, Kim C, Ehling RA, Pankow A, Dopico XC, Martin D, et al. Variable loss of antibody potency against SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron). *bioRxiv*. 2021:2021.12.19.473354.
- [12] Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. *medRxiv*. 2021:2021.12.07.21267432.
- [13] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last updated: 18. August 2022.
- [14] Gallais F, Velay A, Wendling M-J, Nazon C, Partisani M, Sibilila J, et al. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces Cellular Immune Response without Seroconversion. *medRxiv*. 2020.
- [15] Feldt T, Guggemos W, Heim K, Kobbe R, Lübbert C, Mikolajewska A, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 6. April 2022.
- [16] Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020.

- [17] Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.* 2020;10:40.
- [18] Robert Koch-Institut. COVID-19: Entisolierung von Patient/-innen im stationären Bereich sowie Bewohner/-innen in Alten- und Pflegeheimen. Stand: 27. Mai 2022.
- [19] Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 28. Februar 2022.
- [20] Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median. *Klinische Aspekte.* 7. September 2022.
- [21] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251-61.
- [22] Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul;163(1):3-11.
- [23] Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Jul;10(7):821-31.
- [24] Robert Koch-Institut. Informationen und Hilfestellungen für Personen mit einem höheren Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf. Stand: 29. Oktober 2020. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikogruppen.html (aufgerufen am: 6. September 2022).
- [25] Tenenbaum T, Hufnagel M, Knuf M, Kobbe R, Neubert J, Renk H, et al. Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 – Update Februar 2022.
- [26] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 33/2022. STIKO: 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. 18. August 2022.
- [27] Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, Uhrig A, Witzke O, et al. Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten. Hinweise von Klinikern für Kliniker. Welche Rolle spielt ein mögliches Hyperinflammationssyndrom bei einer schweren COVID-19-Infektion und können hieraus Konsequenzen für die Therapie gezogen werden? 27. Juli 2020.
- [28] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England).* 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.
- [29] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020 May;39(5):405-7.
- [30] Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, Uhrig A, Witzke O, et al. Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten. Hinweise von Klinikern für Kliniker. Wann könnte die Einleitung einer antiviralen Therapie gerechtfertigt werden? 27. Juli 2020.
- [31] Mayo Clinic. Patient Care & Health Information – Diseases & Conditions: Pneumonia. 13. Juni 2020. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pneumonia/symptoms-causes/syc-20354204> (aufgerufen am: 12. Mai 2022).

- [32] Ewig S, Kolditz M, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Drömann D, et al. [Management of Adult Community-Acquired Pneumonia and Prevention - Update 2021 - Guideline of the German Respiratory Society (DGP), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), the German Society for Infectious Diseases (DGI), the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIIN), the German Viological Society (DGV), the Competence Network CAPNETZ, the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM), the German Society for Geriatric Medicine (DGG), the German Palliative Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology Society (ÖGP), the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases (ÖGIT), the Swiss Respiratory Society (SGP) and the Swiss Society for Infectious Diseases Society (SSI)]. *Pneumologie*. 2021 Sep;75(9):665-729.
- [33] Koudelka M. Atmung und Sauerstoffmangel. 28. September 2021. URL: <https://www.minimed.at/medizinische-themen/lunge/atmung-sauerstoffmangel/> (aufgerufen am: 31. August 2022).
- [34] Wiesner O, Busch M, David S. Therapie schwerer COVID-19-Verläufe in der Intensivmedizin. *Internist (Berl)*. 2020 Aug;61(8):804-12.
- [35] Robert Koch-Institut. Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Intensivmedizin Infektiologie Notfallmedizin). Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante. Stand: 23. Juni 2022.
- [36] Robert Koch-Institut. Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Intensivmedizin Infektiologie Notfallmedizin). COVID-19: Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19). Stand: 5. Juli 2022.
- [37] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2022.
- [38] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr). 16. September 2021.
- [39] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf). 7. Juli 2022.
- [40] Robert Koch-Institut. Falldefinition Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2), Stand: 23. Dezember 2020.
- [41] Gilead Sciences GmbH. Remdesivir (Veklury®). Modul 3A. COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). 31. März 2021.
- [42] Gilead Sciences GmbH. Remdesivir (Veklury®). Modul 3A. Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche

Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. 14. Januar 2022.

- [43] Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – Gemeldete COVID-19-Infektionen in Deutschland. 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_inhalt.html (aufgerufen am: 6. September 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 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT)

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|--|--------------------------------------|--|---|
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre) mit einem Körpergewicht ≥ 3 kg bis < 40 kg und mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert | i.v. Infusion über 30-120 min | 1 | Bis zu insgesamt 10 Tage |
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (< 18 Jahre) mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben | i.v. Infusion über 30-120 min | 1 | 3 Tage |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | COVID-19 Patienten < 18 Jahre | Patientenindividuell unterschiedlich | | |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

RDV darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können. Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist [1]. Ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie wird davon ausgegangen, dass RDV im deutschen Versorgungskontext tatsächlich auch weiterhin ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär eingesetzt werden wird. Aufgrund der Behandlungsdauer von drei Tagen bzw. bis zu insgesamt 10 Tagen mit der Notwendigkeit medizinischer Überwachung wird unter vorgegebenen Bedingungen vorrangig von einer stationären Therapie ausgegangen. Entsprechend ist RDV weiterhin nur als Klinikprodukt

verfügbar, eine Distribution über Großhandel und nicht-krankenhausversorgende Apotheken erfolgt nicht.

Gemäß Fachinformation steht RDV als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Dosierung von 100 mg pro Durchstechflasche zur Verfügung. Die Verabreichung erfolgt als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten. Die Behandlungsdauer beträgt drei Tage in der Population der pädiatrischen Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Für pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) beträgt die Behandlungsdauer bis zu insgesamt 10 Tage [1].

Im Hinblick auf die Immunevasion ist die Omikron-Variante epidemiologisch häufig mit Reinfektionen und Infektionen trotz Impfung assoziiert [2]. Grundsätzlich bietet die Impfung auch bei der Omikron-Variante nach wie vor einen guten Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisierung durch COVID-19, der durch eine Auffrischung der Impfung (Booster) verstärkt wird, aber die Schutzwirkung gegenüber einer Infektion allerdings nach wenigen Monaten nachlässt [3]. Unabhängig davon wird davon ausgegangen, dass, sollte ein Patient erneut erkranken, er ebenfalls – analog zum Vorgehen bei einer Neuinfektion – neu erfasst wird. Daher wird zur Berechnung der Kosten eine RDV-Therapie pro Jahr zugrunde gelegt.

Aktuell kann keine eindeutige Therapieempfehlung für COVID-19 Patienten unter 18 Jahre getroffen werden. Eine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 bei Pädiatrischen Patienten (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegt für die monoklonalen Antikörper Casirivimab in Kombination mit Imdevimab und Sotrovimab vor [4, 5]. Für diese Therapien liegt noch keine Nutzenbewertung durch den G-BA vor. Sie werden in der relevanten Patientenpopulation als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen; dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei neuen Produkten, deren patientenrelevanter Nutzen erst kürzlich oder noch nicht bewertet wurde [6]. Auch in den für den deutschen Versorgungskontext relevanten Leitlinien findet sich keine bevorzugte Empfehlung für den Einsatz monoklonaler Antikörper (oder anderer Substanzen) [7, 8], die deren Festlegung als zVT rechtfertigen könnten – ganz im Gegenteil finden sich in den Leitlinien Empfehlungen für unterschiedliche Substanzklassen, respektive unterschiedliche Wirkansätze, so dass die Therapie patientenindividuell, also entsprechend der Maßgabe des Arztes durchgeführt werden sollte. Im Hinblick auf die monoklonalen Antikörper kommt der potentiell vollständige oder zumindest teilweise Verlust der Neutralisationskapazität der Antikörper bei der Omikron-Variante und ihren Sublinien, die entsprechend eine teilweise substantielle Resistenz gegenüber den derzeit zugelassenen und verfügbaren Antikörpern aufweisen [9-11], erschwerend hinzu, wodurch deren Einsatz bei mit

Omikron-infizierten Patienten, deren Sublinie BA.5 seit Mitte Juni 2022 in Deutschland dominiert [12], nicht als zweckmäßig anzusehen.

In Analogie wird die vom G-BA für die ersten beiden Verfahren zu RDV (Vorgangsnummern 2021-04-01-D-665 und 2022-01-15-D-789) [13, 14] sowie den Verfahren zu Casirivimab/Imdevimab (Vorgangsnummer 2022-04-15-D-810) und Sotrovimab (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-817) festgelegte zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe auch für das vorliegende Verfahren herangezogen. Des Weiteren stehen bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 im vorliegenden Anwendungsgebiet supportive Maßnahmen zur Verfügung.

Da auch Patienten unter RDV-Behandlung unterstützende symptomatische Therapien bekommen können, fallen keine zusätzlichen Kosten für diese Therapien an.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM und zVT)

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--------------------------------------|--|-------------------------------|--|
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre) mit einem Körpergewicht ≥ 3 kg bis < 40 kg und mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert | i.v. Infusion über 30-120 min | Bis zu insgesamt 10 Tage |
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (< 18 Jahre) mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben | i.v. Infusion über 30-120 min | 3 Tage |

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|---|--------------------------------------|--|
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | COVID-19 Patienten <18 Jahre | Patientenindividuell unterschiedlich | |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zbAM und zVT)

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--------------------------------------|---|--|---|--|
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (≥4 Wochen bis <12 Jahre) mit einem Körpergewicht ≥3 kg bis <40 kg und mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert | Bis zu insgesamt 10 Tage | Initialdosis: 5 mg/kg Erhaltungsdosis: 2,5 mg/kg | 100 mg-1.100 mg ^{a,b} |

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|---|--|
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (<18 Jahre) mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben | 3 Tage | Initialdosis: 200 mg Erhaltungsdosis: 100 mg | 400 mg |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | COVID-19 Patienten <18 Jahre | Patientenindividuell unterschiedlich | | |
| <p>a: Die rekonstituierte RDV-Lösung kann gekühlt für 48h gelagert werden und kann für Patienten mit einem geringen Körpergewicht an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verwendet werden.</p> <p>b: Theoretisch wäre es abhängig vom Körpergewicht möglich die rekonstituierte RDV-Lösung für mehr als einen Patienten zu verwenden. Aufgrund von Bedenken zur arzneimitteltechnischen Sicherheit wird bei der vorliegenden Berechnung allerdings von einem Verwurf ungenutzter RDV-Lösung ausgegangen. Zudem wäre die patientenübergreifende Nutzung der rekonstituierten RDV-Lösung nur in den seltenen Fällen der parallelen Behandlung mehrerer betroffener Patienten möglich.</p> <p>COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Angaben zur Berechnung: [15]</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die empfohlene Dosierung von RDV für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 3 kg bis <40 kg und mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, ist eine Initialdosis von 5 mg/kg RDV an Tag 1, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 2,5 mg/kg RDV einmal täglich ab Tag 2 über einen Behandlungszeitraum von bis zu insgesamt 10 Tagen. Unter der Annahme, dass die rekonstituierte RDV-Lösung 48 h gekühlt gelagert werden kann und bei Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich ein Verbrauch von 100-1.100 mg.

Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben, besteht die empfohlene Dosierung aus einer Initialdosis von 200 mg RDV an Tag 1

gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg RDV ab Tag 2. Bei einer Gesamtbehandlungsdauer von drei Tagen werden insgesamt 400 mg RDV benötigt [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: Kosten des zbAM und der zVT

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a |
|---|---|--|
| RDV (Veklury, 100 mg Durchstechflasche) | 410,55 € (345,00 € zuzgl. 19% MwSt.) | |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | Patientenindividuell unterschiedlich | |
| GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |

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

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

RDV wird derzeit ausschließlich als Klinikprodukt vertrieben und ist für die Krankenhäuser über den Direktbezug erhältlich. Die zugrundeliegenden Kosten für die GKV ergeben sich aus dem Herstellerabgabepreis (Klinik-Einkaufspreis) zuzüglich der Mehrwertsteuer. Der Klinik-Einkaufspreis für eine Flasche RDV beträgt 345,00 € (Stand 1. September 2022). Zuzüglich 19% Mehrwertsteuer ergeben sich GKV-Kosten von 410,55 €.

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 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zbAM und zVT)

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre) mit einem Körpergewicht ≥ 3 kg bis < 40 kg und mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert | Keine | - | - |
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (< 18 Jahre) mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben | Keine | - | - |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | COVID-19 Patienten < 18 Jahre | Keine | - | - |
| COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--------------------------------------|--|---|---|
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre) mit einem Körpergewicht ≥ 3 kg bis < 40 kg und mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert | Keine | 0,00 € |

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--------------------------------------|--|---|---|
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (<18 Jahre) mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben | Keine | 0,00 € |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | COVID-19 Patienten <18 Jahre | Keine | 0,00 € |

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro |
|--------------------------------------|--|--|---|--|---|
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (≥ 4 Wochen bis <12 Jahre) mit einem Körpergewicht ≥ 3 kg bis <40 kg und mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert | 410,55 €- 4.516,05 € ^{a, b} | 0,00 € | 0,00 € | 410,55 €- 4.516,05 € ^{a, b} |

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|--|---|--|--|
| RDV | Pädiatrische COVID-19 Patienten (<18 Jahre) mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben | 1.642,20 € | 0,00 € | 0,00 € | 1.642,20 € |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | COVID-19 Patienten <18 Jahre | Patienten-individuell unterschiedlich | 0,00 € | 0,00 € | Patienten-individuell unterschiedlich |
| <p>a: Die rekonstituierte RDV-Lösung kann gekühlt für 48h gelagert werden und kann für Patienten mit einem geringen Körpergewicht an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verwendet werden.</p> <p>b: Theoretisch wäre es abhängig vom Körpergewicht möglich die rekonstituierte RDV-Lösung für mehr als einen Patienten zu verwenden. Aufgrund von Bedenken zur arzneimitteltechnischen Sicherheit wird bei der vorliegenden Berechnung allerdings von einem Verwurf ungenutzter RDV-Lösung ausgegangen. Zudem wäre die patientenübergreifende Nutzung der rekonstituierten RDV-Lösung nur in den seltenen Fällen der parallelen Behandlung mehrerer betroffener Patienten möglich.</p> <p>COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Angaben zur Berechnung: [15]</p> | | | | | |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Patienten sind während der Behandlung mit RDV zu überwachen. Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist [1].

Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen

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

Es ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen.

Therapieabbrüche

In der Studie GS-US-540-9012 wurden keine Therapieabbrüche berichtet. In Studie GS-US-540-5823 (in den relevanten Kohorten) haben 31 Patienten (75,6%) die Behandlung abgebrochen, darunter 20 Patienten, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden.

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

Im Hinblick auf den Einsatz von RDV ist zu beachten, dass die Patienten während der Behandlung mit RDV überwacht werden müssen. Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden und die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist. Ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie wird davon ausgegangen, dass RDV im deutschen Versorgungskontext tatsächlich auch weiterhin ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär eingesetzt werden wird. Entsprechend wird auch bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben, vorrangig von einer stationären Therapie ausgegangen, da während der Behandlungsdauer von drei Tagen die Notwendigkeit medizinischer Überwachung besteht. Es wird daher davon ausgegangen, dass von diesen Patienten nur die, die aufgrund ihrer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert werden, im vorliegenden Anwendungsgebiet mit RDV behandelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Informationen zur Dosierung und den Therapieschemata wurden der Fachinformation von RDV entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf dem Klinik-Einkaufspreis pro Flasche von 345,00 € [15].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2022.
- [2] Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. Stand: 15. Juli 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html (aufgerufen am: 31. August 2022).
- [3] Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 29. Juni 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html (aufgerufen am: 31. August 2022).
- [4] Roche Registration GmbH. Produktinformation Ronapreve® (Casirivimab/Imdevimab). Stand der Information: März 2022.
- [5] GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Produktinformation Xevudy® (Sotrovimab). Stand der Information: Juli 2022.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-110. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren. 27. Juli 2021.
- [7] Feldt T, Guggemos W, Heim K, Kobbe R, Lübbert C, Mikolajewska A, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 6. April 2022.

- [8] Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 28. Februar 2022.
- [9] Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. medRxiv. 2021:2021.12.07.21267432.
- [10] Sheward DJ, Kim C, Ehling RA, Pankow A, Dopico XC, Martin D, et al. Variable loss of antibody potency against SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron). bioRxiv. 2021:2021.12.19.473354.
- [11] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last updated: 18. August 2022.
- [12] Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 1. September 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-180. Remdesivir zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung. 12. August 2020.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf). 7. Juli 2022.
- [15] Gilead Sciences GmbH. Kostenberechnung. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

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

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

Dosierung

Tabelle 3-16: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten

| | Als intravenöse Infusion verabreicht | | |
|---|--------------------------------------|--|--|
| | Erwachsene | Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) | Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber unter 40 kg) |
| Tag 1 (Einmalige Startdosis) | 200 mg | 200 mg | 5 mg/kg |
| Ab Tag 2 (einmal täglich) | 100 mg | 100 mg | 2,5 mg/kg |

Dauer der Behandlung

Tabelle 3-17: Dauer der Behandlung

| | Erwachsene | Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) | Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber unter 40 kg) |
|---|---|---|--|
| Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen | Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage. | Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage. | Täglich für bis zu insgesamt 10 Tage. |
| Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | Täglich für 3 Tage, beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome. | Täglich für 3 Tage, beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome. | Nicht zutreffend. |
| COVID-19=Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019 | | | |

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei Kindern in einem Alter von unter 4 Wochen und einem Körpergewicht von weniger als 3 kg wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Immungeschwächte Patienten

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen (i.v.) Anwendung.

RDV wird als i.v.-Infusion nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung angewendet.

Nicht als intramuskuläre Injektion anwenden.

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

Tabelle 3-18: Empfohlene Infusionsrate – für rekonstituiertes und verdünntes RDV-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg

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

Tabelle 3-19: Empfohlene Infusionsrate – für rekonstituiertes und verdünntes Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg und weniger als 40 kg

| Infusionsbeutelvolumen | Infusionszeit | Infusionsrate ^a |
|------------------------|---------------|----------------------------|
| 100 mL | 30 min | 3,33 mL/min |
| | 60 min | 1,67 mL/min |
| | 120 min | 0,83 mL/min |
| 50 mL | 30 min | 1,67 mL/min |
| | 60 min | 0,83 mL/min |
| | 120 min | 0,42 mL/min |
| 25 mL | 30 min | 0,83 mL/min |
| | 60 min | 0,42 mL/min |
| | 120 min | 0,21 mL/min |

a: Die Infusionsrate kann je nach dem zu infundierenden Gesamtvolumen angepasst werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich infusionsbedingter und anaphylaktischer Reaktionen während und nach der Anwendung von RDV beobachtet. Anzeichen und Symptome können Hypotonie, Hypertonie, Tachykardie, Bradykardie, Hypoxie, Fieber, Dyspnoe, Keuchen, Angioödem, Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Diaphoresis und Schüttelfrost umfassen. Langsamere Infusionsraten mit einer maximalen Infusionszeit von bis zu 120 Minuten können erwogen werden, um diesen Anzeichen und Symptomen potenziell vorzubeugen. Patienten sind während und nach der Anwendung von RDV klinisch angemessen auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen. Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten nach der Verabreichung gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen oder Symptomen einer klinisch bedeutsamen Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von RDV unverzüglich beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Anstieg der Transaminasen

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

- Die Behandlung mit RDV sollte nicht bei Patienten mit einem Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert \geq dem 5-Fachen der normalen Obergrenze zu Therapiebeginn begonnen werden.
- Die Therapie mit RDV sollte bei Patienten abgebrochen werden, die eine der folgenden Laborwertauffälligkeiten bzw. eines der folgenden Symptome entwickeln:
 - ALT-Spiegel \geq dem 5-Fachen der normalen Obergrenze während der Behandlung mit RDV. Die Behandlung kann erneut begonnen werden, wenn der ALT-Spiegel $<$ dem 5-Fachen der normalen Obergrenze ist.

ODER

- ALT-Anstieg, der mit Anzeichen oder Symptomen einer Leberentzündung oder ansteigendem konjugiertem Bilirubin, ansteigender alkalischer Phosphatase oder einer ansteigenden internationalen normalisierten Ratio einhergeht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

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

Immungeschwächte Patienten

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

Sonstige Bestandteile

RDV enthält Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), das über die Niere ausgeschieden wird und sich bei Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion ansammelt, was sich potenziell nachteilig auf die Nierenfunktion auswirken kann. Daher sollte RDV bei Patienten mit einer eGFR <30 mL/min nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

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

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

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf RDV

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

Das Potenzial für eine Wechselwirkung von RDV mit Hemmern/Induktoren des hydrolytischen Signalweges (Esterasen) oder CYP2C8, 2D6 oder 3A4 wurde nicht untersucht. Das Risiko einer klinisch relevanten Wechselwirkung ist nicht bekannt. Starke Inhibitoren können eine erhöhte

Exposition gegenüber RDV zur Folge haben. Die Verwendung von starken Induktoren von P-gp (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von RDV senken könnten, wird nicht empfohlen.

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

Auswirkungen von RDV auf andere Arzneimittel

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

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

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von RDV bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen gegenüber des Hauptmetaboliten von RDV, die im Bereich der humantherapeutischen Expositionen lagen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). RDV darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit RDV aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 3-20: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

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

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Veklury® (Remdesivir). Stand der Information: September 2022.
- [2] Gilead. EU Risk Management Plan for Veklury (Remdesivir). 2022.

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 3-22 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 3-22 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 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zbAM zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/ muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|-------------------------------------|---|--|
| 1. | Überwachung der Anwendung | <p>„Die Patienten sind während der Behandlung mit Remdesivir zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).“</p> <p>„Ambulant mit Remdesivir behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Patienten sind während und nach der Anwendung von Remdesivir klinisch angemessen auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)</p> <p>„Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit Remdesivir durchgeführt. Das Gesamtpotential für Wechselwirkungen ist derzeit unbekannt;</p> | Ja |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/ muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|--|-------------------------------------|---|--|
| | | Patienten sollten während des Zeitraums der Anwendung von Remdesivir sorgfältig überwacht werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.5) | |
| 2. | Überwachung der Leberwerte | „Ein Anstieg der Transaminasen wurde in den klinischen Studien zu Remdesivir bei gesunden Probanden und Patienten mit COVID-19 beobachtet. Bei allen Patienten sollte vor Beginn der Therapie und während der Anwendung von Remdesivir die Leberfunktion überwacht werden, sofern dies klinisch angezeigt ist.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4) | Ja |
| 3. | Überwachung der Nierenfunktion | „Bei allen Patienten sollte vor dem Beginn der Therapie mit Remdesivir und während der Anwendung die eGFR bestimmt werden, sofern dies klinisch angezeigt ist. Remdesivir sollte bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min nicht angewendet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4) | Ja |
| 4. | Überwachung der Prothrombinzeit | „Wenn klinisch erforderlich sollte die Prothrombinzeit während der Behandlung mit Remdesivir überwacht werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.8) | Ja |
| COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Fachinformation zu RDV vom September 2022 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22 werden durch den EBM abgebildet.

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

EBM-Version: 3. Quartal 2022 (www.kbv.de/html/ebm.php).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2022.