

**Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025**

## **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  $\geq 4$  Wochen und mit  
einem Körpergewicht von  $\geq 3$  kg bis  $< 40$  kg)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 04.07.2025

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                | Seite    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                                                                 | <b>1</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                                                                              | <b>5</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                              | <b>6</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....</b>                                                               | <b>8</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                        | 9        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                       | 10       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                         | 11       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....                                          | 17       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....                                                                     | 17       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....                                       | 19       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                | 19       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....                                                     | 29       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....                                                | 35       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....                                                          | 38       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....                       | 42       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....                                          | 43       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....                                                                     | 44       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....                                           | 48       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....                                                                        | 48       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....  | 50       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....       | 52       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....                                          | 53       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....                                                                     | 56       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....                                                                      | 57       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....                                          | 58       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....                                                                     | 59       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....                                                   | 61       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....                                                               | 61       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....                                                                | 69       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....        | 69       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....                                                              | 69       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....                                         | 70       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....                                          | 70       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....                                                                     | 71       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87<br>Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 72       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....                                                                     | 74       |

|        |                                                                                                                                                                     |    |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.6    | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben ..... | 75 |
| 3.6.1. | Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....                                                                                                                               | 76 |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten .....                                                                                                                                                                                        | 13           |
| Tabelle 3-2: Klinische Klassifikation der COVID-19 nach Schweregrad .....                                                                                                                                                                                                                | 24           |
| Tabelle 3-3: Gemeldete COVID-19-Fälle in Deutschland (MW 19&20 2025).....                                                                                                                                                                                                                | 37           |
| Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                                                                                                                                        | 39           |
| Tabelle 3-5: GKV-Patienten in der Zielpopulation für RDV .....                                                                                                                                                                                                                           | 41           |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation – Entwicklung über die nächsten fünf Jahre.....                                                                                                                                                                              | 42           |
| Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM).....                                                                                                                                     | 43           |
| Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT).....                                                                                                                                                                                                                            | 49           |
| Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zbAM und zVT) .....                                                                                                                                                                                                                            | 51           |
| Tabelle 3-10: Kosten des zbAM und der zVT .....                                                                                                                                                                                                                                          | 53           |
| Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zbAM und zVT).....                                                                                                                                                              | 54           |
| Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....                                                                                                                                                                                                            | 55           |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient).....                                                                                                                                                                   | 56           |
| Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient)....                                                                                                                                                                                                | 57           |
| Tabelle 3-15: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten .....                                                                                                                                                                                                       | 61           |
| Tabelle 3-16: Dauer der Behandlung .....                                                                                                                                                                                                                                                 | 62           |
| Tabelle 3-17: 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.....                                           | 63           |
| Tabelle 3-18: Empfohlene Infusionsrate – für rekonstituiertes und verdünntes RDV-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..... | 64           |
| Tabelle 3-19: Auswirkungen anderer Arzneimittel auf RDV und die Metaboliten GS-704277 und GS-441524 .....                                                                                                                                                                                | 66           |
| Tabelle 3-20: Auswirkungen von RDV auf andere Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                                                         | 67           |
| Tabelle 3-21: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....                                                                                                                                                                                                               | 70           |
| Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....                                                                                                                                                                                                                  | 70           |
| Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....                                                                                                                           | 72           |

|                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet..... | 76 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Abbildungsverzeichnis

|                                     | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: COVID-19-Stadien ..... | 26           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                       |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| ACE2             | Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)                  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                                |
| API              | Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie                                           |
| ARDS             | Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome) |
| ARE              | Akute respiratorische Erkrankung                                                       |
| AUC              | Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)                                          |
| C                | Konzentration (Concentration)                                                          |
| CoV              | Coronavirus                                                                            |
| COVID-19         | Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019                                       |
| CRP              | C-reaktives Protein                                                                    |
| CYP              | Cytochrom P450                                                                         |
| DGKJ             | Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin                                    |
| DGPI             | Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie                                   |
| DGPK             | Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler           |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab                                                        |
| ECMO             | Extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation)               |
| eGFR             | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)          |
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)                           |
| EPAR             | European Public Assessment Report                                                      |
| EU               | Europäische Union                                                                      |
| FiO <sub>2</sub> | Inspiratorische Sauerstoffkonzentration                                                |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                            |
| GKJR             | Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie                                       |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung                                                        |
| GPOH             | Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie                                |
| GPP              | Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie                                              |
| IfSG             | Infektionsschutzgesetz                                                                 |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                         |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL               | Interleukin                                                                                              |
| i.v.             | Intravenös                                                                                               |
| JAK              | Januskinase                                                                                              |
| LDH              | Lactatdehydrogenase                                                                                      |
| MIS-C            | Multisystem Inflammatory Syndrome in Children                                                            |
| MW               | Meldewoche                                                                                               |
| nsp              | Nichtstrukturprotein                                                                                     |
| NT-proBNP        | N-terminales Pro-B-Natriuretisches Peptid                                                                |
| OAT(P)           | Organischer Anion-Transporter (Organic Anion-Transporting Polypeptide)                                   |
| P-gp             | P-Glykoprotein                                                                                           |
| PCR              | Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)                                                    |
| PIMS             | Pädiatrisches inflammatorisches Multisystem-Syndrom                                                      |
| PaO <sub>2</sub> | Sauerstoffpartialdruck                                                                                   |
| RdRp             | RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-Dependent RNA-Polymerase)                                              |
| RDV              | Remdesivir                                                                                               |
| RKI              | Robert Koch-Institut                                                                                     |
| RNA              | Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)                                                                      |
| SARS             | Severe Acute Respiratory Syndrome                                                                        |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                                                         |
| SIRS             | Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom                                                          |
| sO <sub>2</sub>  | Sauerstoffsättigung                                                                                      |
| SpO <sub>2</sub> | Periphere kapillare Sauerstoffsättigung                                                                  |
| STAKOB           | Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger |
| STIKO            | Ständige Impfkommission                                                                                  |
| suPAR            | Löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor)    |
| TS               | Toxischer Schock                                                                                         |
| 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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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)
- 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 und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg<sup>1</sup>), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

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

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

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT für RDV für das Anwendungsgebiet COVID-19 bei 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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

---

<sup>1</sup> RDV bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten (im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wurde nach der am 20. Dezember 2021 und am 16. September 2022 erfolgten Zulassungserweiterung im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2022-01-15-D-789 und 2022-10-15-D-887), so dass die in diesem Anwendungsgebiet neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die pädiatrische Population mit einem Körpergewicht von  $\geq 3$  kg bis <40 kg umfasst.

Für das erste Nutzenbewertungsverfahren zu RDV wurde im Beratungsgespräch am 12. August 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-180, Vorgangsnummer 2021-04-01-D-665) als zVT für Patienten mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ vom G-BA festgelegt<sup>2</sup>. Als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von Patienten mit COVID-19 gewährleistet [3]. In den Verfahren zu RDV bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten (im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Vorgangsnummern 2022-01-15-D-789 und 2022-10-15-D-887), wurde diese zVT ebenfalls herangezogen [4, 5], desgleichen in dem Verfahren zu RDV bei pädiatrischen Patienten (im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis <12 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 3$  kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-879) [6]. Auch in den Verfahren zu Casirivimab/Imdevimab (Vorgangsnummer 2022-04-15-D-810<sup>3</sup>), Sotrovimab (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-817), Nirmatrelvir/Ritonavir (Vorgangsnummer 2022-07-01-D-835), Tixagevimab/Cilgavimab (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-881<sup>4</sup>) und Sipavibart (Vorgangsnummer 2025-02-15-D-1151<sup>5</sup>) war die zVT identisch.

Gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung [7] ist für den Wirkstoff RDV auch in den vorliegenden Anwendungsgebieten als zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ heranzuziehen.

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

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

Für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegen bis jetzt keine weiteren zugelassenen und verfügbaren antiviralen Therapien vor<sup>6</sup>.

---

<sup>2</sup> 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].

<sup>3</sup> In dem Verfahren zu Casirivimab/Imdevimab zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Infektion (Vorgangsnummer 2022-04-15-D-809) wurde Beobachtendes Abwarten als zVT herangezogen.

<sup>4</sup> In dem Verfahren zu Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Infektion (Vorgangsnummer 2023-05-15-D-944) wurde Beobachtendes Abwarten als zVT herangezogen.

<sup>5</sup> In dem Verfahren zu Sipavibart zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Infektion (Vorgangsnummer 2025-02-15-D-1151) wurde Beobachtendes Abwarten als zVT herangezogen.

<sup>6</sup> Am 28. Februar 2025 erfolgte eine Zulassungserweiterung für Casirivimab/Imdevimab auf pädiatrische Patienten (im Alter von  $\geq 2$  bis <12 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis <40 kg), die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Casirivimab/Imdevimab ist in Deutschland nicht verfügbar.

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

Nicht zutreffend.

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

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet der COVID-19 bei pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) liegt bisher 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 kaum randomisierte 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. et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19-Living Guideline. Stand: 28. Februar 2025 [8] | <p><u>Antivirale Therapieansätze</u></p> <p>Antivirale Therapieansätze zielen auf die direkte oder indirekte Hemmung der Virusvermehrung durch Interaktion mit Schlüsselproteinen des viralen Replikationszyklus oder anderer für die Virusvermehrung notwendiger Strukturen ab.</p> <p>Aufgrund der pathophysiologischen Dynamik von akuten Atemwegsinfektionen, bei denen der Virusvermehrung die größte Bedeutung in den ersten Tagen nach der Infektion beigemessen wird, ist das therapeutische Zeitfenster für antivirale Ansätze im Vergleich zu immunmodulatorischen Therapien kurz und vor allem auf die Frühphase der Infektion, in der sich zumeist noch keine suffiziente eigene Immunantwort etabliert hat, gerichtet.</p> |

| Referenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zusammenfassung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Nirmatrelvir/Ritonavir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nirmatrelvir/Ritonavir sollte bei Personen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf in der Frühtherapie (innerhalb der ersten 5 Tage) eingesetzt werden.</li> </ul> <p>RDV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RDV sollte bei Personen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf als Frühtherapie (innerhalb von 7 Tagen) eingesetzt werden.</li> <li>RDV kann bei Patienten mit COVID-19-Pneumonie und Low-Flow Sauerstofftherapie eingesetzt werden.</li> </ul> <p>Kortikosteroide:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten mit durch COVID-19-Pneumonie-bedingter Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung soll eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. Die Therapie sollte mit 6 mg Dexamethason p. o. oder i.v. über 10 Tage erfolgen.</li> </ul> <p><u>Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten</u></p> <p>Die Behandlung einer akuten COVID-19-Infektion im Kindesalter orientiert sich v. a. an Studienergebnissen und Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin, da bisher kaum randomisierte Interventionsstudien für Kinder publiziert wurden. Eine Zusammenstellung der pädiatrischen Diagnostik- und Therapieempfehlungen verschiedener Fachgesellschaften wurde am 14.02.2022 veröffentlicht und soll demnächst überarbeitet werden [9].</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Feldt T, Jensen B, Guggemos W, Keller N, Kobbe R, Koch T, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 8. Februar 2023 [10]</p> | <p><u>Antivirale Therapie</u></p> <p>Die antivirale Frühtherapie hat als übergeordnetes Ziel, das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren zu reduzieren.</p> <p>Die antivirale Frühtherapie ist in der Frühphase der Infektion, d. h. maximal 5-7 Tage nach Symptombeginn bzw. nach dem vermutlichen Infektionszeitpunkt zu beginnen.</p> <p>Nirmatrelvir/Ritonavir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kinder und Jugendliche &lt;18 Jahre: Bei Kindern liegen bislang keine Daten vor. Einsatz als Einzelfallentscheidung.</li> </ul> <p>RDV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Autoren der Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 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.</li> </ul> <p>Kortikosteroide:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kinder und Jugendliche waren in den bisherigen Studien stark unterrepräsentiert, so dass keine evidenzbasierte Empfehlung möglich ist.</li> </ul> <p>Die Infektion durch SARS-CoV-2 bei pädiatrischen Patienten verläuft überwiegend als unkomplizierte Erkrankung der oberen und unteren Atemwege.</p> |

| Referenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zusammenfassung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>Selten kann es jedoch bei Kindern zu schweren Komplikationen oder Todesfällen kommen.</p> <p>In Zusammenhang mit COVID-19 wurden Berichte von Kindern mit schweren multisystemischen hyperinflammatorischen Zuständen in Zusammenhang mit der aktuellen Pandemie (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporarily associated with SARS-CoV-2 [PIMS-TS] oder synonym Multisystem Inflammatory Syndrome in Children [MIS-C]) publiziert.</p> <p>Bezüglich weiterer Therapieempfehlungen bei Kindern mit COVID-19 verweisen wir auf die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie von Februar 2022 (<a href="https://dgpi.de/klinik-diagnostik-therapie-kinder-mit-covid-feb-2022/">https://dgpi.de/klinik-diagnostik-therapie-kinder-mit-covid-feb-2022/</a>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <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"> <li>• Bei Ungeimpften oder Risikopatienten mit potenziell schlechtem Impfansprechen kann in der frühen Infektionsphase einer SARS-CoV-2-Infektion (<math>\leq 5</math>-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-Risikoabwägung erfolgen.</li> <li>• Der Einsatz von Remdesivir wird vorrangig in der frühzeitigen Behandlung (<math>\leq 7</math> 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 <math>&lt; 12</math> Jahren bzw. <math>&lt; 40</math> 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-/Risikoverhältnisses) erwogen werden. Ebenso kann bei Risikopatienten eine 3-tägige Gabe erfolgen, falls keine neutralisierenden monoklonalen Antikörper zur Verfügung stehen.</li> <li>• 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 potenzielle Arzneimittelinteraktionen mit Ritonavir müssen berücksichtigt werden.</li> <li>• Eine systemische anti-inflammatorische Therapie mit Glukokortikoiden kann analog den Erwachsenen-Therapieempfehlungen bei Kindern mit Sauerstoffbedarf und gegebenenfalls notwendiger Atmungsunterstützung und/oder relevant erhöhten Inflammationsparametern eingesetzt werden. Wie bei Erwachsenen ist auch bei Kindern keine generelle Kortikosteroid-Gabe empfohlen.</li> <li>• Bei Patienten mit erhöhten Entzündungszeichen (<math>\text{CRP} \geq 75</math> mg/l) sowie zunehmenden Milchgiasinfiltraten 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</li> </ul> |



| Referenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Zusammenfassung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>und nicht mit der gleichzeitigen Gabe von JAK-Inhibitoren kombiniert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten mit High-Flow Sauerstofftherapie sowie nicht-invasiver bzw. (mit hohem und/oder steigendem Sauerstoffbedarf) 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 &gt;6 ng/mL dar, insbesondere wenn wirksame immunmodulatorische Therapien mit besserer Evidenzlage (Tocilizumab, Baricitinib) nicht verfügbar sind.</li> </ul> |
| <p>API=Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie, 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, i.v.=Intravenös, JAK=Januskinase, MIS-C=Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, PIMS=Pädiatisches inflammatorisches Multisystem-Syndrom, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, STAKOB=Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger beim Robert-Koch-Institut, suPAR=Löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor, TS=Toxischer Schock</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Die aktuellen Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf zahlreichen Studien bei Erwachsenen. Eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern kann bei Ungeimpften oder Risikopatienten mit potenziell schlechtem Impfansprechen in einer frühen Infektionsphase einer Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV)2-Infektion (<5-7 Tage Symptome) erwogen werden [9]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass monoklonale Antikörper eine variantenspezifische Wirkung haben. Aufgrund der nicht ausreichenden Wirksamkeit gegen zirkulierende Omikron-Varianten gilt keiner der derzeit zugelassenen monoklonalen Antikörper als klinisch ausreichend wirksam [8]. Auch die antiviralen Substanzen Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir stehen als Therapieoptionen nicht zur Verfügung, da für Molnupiravir keine Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) vorliegt und Nirmatrelvir/Ritonavir ausschließlich für die Behandlung Erwachsener zugelassen ist. Der Einsatz bei Kindern und Jugendlichen soll nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs stattfinden [9].

Sobald hyperinflammatorische Prozesse in Gang gesetzt wurden, werden diese allein durch die Reduktion der Viruslast und Elimination des Virus nicht mehr relevant beeinflusst, so dass in dieser Phase zunehmend Therapieansätze im Vordergrund stehen, die auf die Verhinderung von immunologischen Komplikationen oder auf eine Immunmodulation abzielen [11]. Entsprechend sollen alle Patienten mit mindestens Low-Flow Sauerstoffbedarf oder schwererem Erkrankungsverlauf Dexamethason erhalten [8]. Auch bei Kindern und Jugendlichen soll im Falle eines hyperinflammatorischen Krankheitsverlaufs (pädiatrisches inflammatorisches Multisystem-Syndrom [PIMS]/Synonym: Multisystem Inflammatory

Syndrom in Children [MIS-C]) eine direkte immunmodulatorische, respektive antiinflammatorische und antikoagulatorische Therapie erfolgen [9].

Im Hinblick auf die Substanzen, die sich in verschiedenen Stadien der Forschung befinden, lautet die Empfehlung, dass COVID-19-Patienten mit diesen Substanzen nicht oder nur im Rahmen klinischer Studien behandelt werden sollten [10]. Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, wobei supportiven Maßnahmen bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt. 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]. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen soll weiterhin vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien erfolgen [9].

Für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegt keine zugelassene und verfügbare medikamentöse Therapie vor.

Zusammenfassend ist daher entsprechend der aktuellen Situation für RDV als zVT für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten weiterhin 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 3.1.1 und 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 sowie Leitlinien- und Expertenempfehlungen entnommen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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: Juni 2025.
- [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,  $\geq 12$  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. 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,  $< 18$  Jahre,  $\geq 40$  kg). 6. April 2023.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,  $\geq 4$  Wochen - 11 Jahre). 6. April 2023.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 5. Dezember 2024. Stand der Information: 20. März 2025.
- [8] Kluge S, Janssens U, Schälte G, Spinner CD, Malin JJ, Langer F, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19-Living Guideline. Stand: 28. Februar 2025.
- [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, Jensen B, Guggemos W, Keller N, Kobbe R, Koch T, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 8. Februar 2023.
- [11] 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.

### 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 [1]. 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 China aufgetretenes neuartiges CoV (SARS-CoV-2) verursacht wird [2]. Damit ist SARS-CoV-2 eines von insgesamt sieben bekannten humanpathogenen CoV. Sie verursachen vorwiegend milde Erkältungskrankheiten, können aber mitunter schwere Pneumonien hervorrufen, vor allem bei alten und immunsupprimierten Menschen sowie Personen mit bestimmten chronischen Vorerkrankungen. Neben der Lunge können auch andere Organsysteme betroffen sein, was sich in einem breiten Spektrum von zum Teil schwerwiegenden extrapulmonalen Manifestationen äußert [1]. Bei Kindern kam es vor allem in den ersten zwei Jahren der Pandemie in seltenen Fällen zu einem PIMS [3].

Durch das hohe Ansteckungspotenzial und die leichte Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 hat sich die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit weltweit ausgebreitet und wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 30. Januar 2020 erst als „gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite“ und am 11. März 2020 als Pandemie eingestuft [4, 5]. Am 4. Mai 2023 verkündet der Notfallausschuss der Internationalen Gesundheitsvorschriften zur COVID-19-Pandemie den Rückgang von Todesfällen, Hospitalisierungen und der Notwendigkeit von Intensivbehandlungen. COVID-19 wird seitdem nicht mehr als gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite eingestuft, sondern als ein etabliertes und andauerndes Gesundheitsproblem [6].

Menschen in höherem Alter, mit Vorerkrankungen oder unzureichendem Immunschutz unterliegen der höchsten Gefährdung für eine schwere Erkrankung. Es kann jedoch auch ohne bekannte Vorerkrankungen sowie 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 Krankenhäusern vermieden werden. Grundsätzlich bietet eine Impfung gegen SARS-CoV-2 einen guten Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisierung durch COVID-19, der durch eine Auffrischung der Impfung (Booster) verstärkt wird.

Das von den derzeit in Deutschland vorherrschenden SARS-CoV-2-Varianten XEC sowie ihren Sublinien ausgehende Risiko für die öffentliche Gesundheit wird von der WHO gegenwärtig als gering eingestuft [7]. Die Variante XEC des Coronavirus gehört zur Omikron-Linie und ist ein rekombinantes Ergebnis der Subvarianten KS.1.1 und KP.3.3, die aus früheren Omikron-Untervarianten wie BA.2.86 ("Pirola") hervorgegangen sind. XEC enthält spezifische Mutationen im Spike-Protein, die ihr eine leicht erhöhte Übertragbarkeit und Immunflucht im Vergleich zu anderen zirkulierenden Varianten verleihen [8]. Gegenüber den zu Beginn der Pandemie vorherrschenden Varianten Alpha und Delta können sich aktuelle Varianten zwar deutlich schneller und effektiver verbreiten, es kommt allerdings nicht in gleichem Verhältnis zu einer Erhöhung von schweren Erkrankungen und Todesfällen [9, 10].

Allen Personen ab 18 Jahre wird eine Basisimmunität bestehend aus drei Antigenkontakten (Impfung oder Infektion, aber mit mind. zwei Impfstoffdosen) empfohlen [3]. Die größte Risikominimierung im Hinblick auf einen schweren Verlauf wird durch eine Basisimmunität erreicht. Eine Basis-Immunisierung besteht laut aktueller STIKO (Ständige Impfkommission)-Empfehlung aus drei SARS-CoV-2-Antigenkontakten – davon sollte mindestens ein Kontakt durch eine Impfung erfolgen. Für Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Monaten bis 17 Jahren mit einer Grunderkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf einhergeht, wird ergänzend zur Basisimmunität eine jährliche Auffrischungsimpfung empfohlen. Dies gilt auch für Familienangehörige und enge Kontaktpersonen von Personen, bei denen nach einer COVID-19-Impfung keine schützende Immunantwort zu erwarten ist. Für den seltenen Fall, dass Kinder und Jugendliche mit erhöhtem Risiko noch keine sogenannte Basisimmunität aufbauen konnten, sollen die dafür fehlenden Kontakte durch die COVID-19-Impfung nachgeholt werden<sup>7</sup>. Für gesunde Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfiehlt die STIKO derzeit keine COVID-19-Impfung (Basisimmunität oder Auffrischungsimpfung). Dies liegt unter anderem daran, dass überwiegend milde oder asymptomatische Krankheitsverläufe (inkl. potenzieller Langzeitfolgen) bei gesunden Kindern und Jugendlichen unter der Omikron-Variante beobachtet wurden. Da die COVID-19-Impfung aber vor allem schwere Infektionen und Hospitalisierungen verhindern kann, profitieren gesunde Kinder und Jugendliche von der COVID-19-Impfung insgesamt nur wenig [11].

Bis dato sind in Deutschland insgesamt 39.058.295 laborbestätigte COVID-19-Fälle gemeldet, darunter 187.670 Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19. Gleichzeitig sind gut zwei

---

<sup>7</sup> Das ist insbesondere für Kleinkinder ab 6 Monate relevant, die rechtzeitig gegen COVID-19 geimpft werden sollten. Denn für Säuglinge und Kinder, die seit Mitte 2022 auf die Welt kamen oder zukünftig geboren werden, ist anzunehmen, dass sie weniger Kontakte mit SARS-CoV-2 hatten bzw. haben werden als die davor geborenen Kinder [11].

Drittel aller Einwohner in Deutschland vollständig geimpft (76,5% der Bevölkerung), 62,8% haben zudem eine Auffrischungsimpfung erhalten [12].

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 [13]. 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. Mittlerweile gibt es eine Reihe von Varianten, anhand derer die Viren in Clades bzw. Linien unterteilt werden können. 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 Varianten [1].

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 bezeichnet [14]. Die aktuell vorherrschende Variante XEC wird als Variante unter Beobachtung/Monitorierung geführt [7].

Die Zielsetzung der Impfung ist weiterhin nicht allein die Verhinderung einer Infektion, sondern vor allem auch die Verhinderung der Progression in einen schweren Verlauf mit Hospitalisierung und Todesfällen. Auch wenn mit der SARS-CoV-2-Impfung keine sterile Immunität gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2 erreicht wird, werden durch die Impfung schwere Krankheitsverläufe sowie mögliche Langzeitfolgen so weit wie möglich reduziert [15].

Aktuell wird davon ausgegangen, dass die verfügbaren Impfstoffe gut vor schweren COVID-19-Erkrankungen schützen. Um auch weiterhin eine bestmögliche Wirksamkeit der Impfstoffe zu gewährleisten, ist eine kontinuierliche Anpassung der Impfstoffe an die aktuell zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten notwendig [15].

Sowohl nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion als auch nach einer COVID-19-Impfung besteht ein Schutz vor einer erneuten Infektion oder COVID-19 Erkrankung. Unklar ist, wie lange eine mögliche Immunität anhält und wie zuverlässig diese ist. Faktoren, die den Schutz beeinflussen sind die Ausprägung der durchgemachten Infektion (asymptomatische Infektion, COVID-19-Erkrankung), die infektionsauslösende und aktuell zirkulierenden

Virusvarianten und auch der individuelle Zustand des Immunsystems [15]. Unter der vorherrschenden Omikron-Variante wurden nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion häufiger Reinfektionen verzeichnet als unter der Delta-Variante. Eine vollständige Impfserie (Grundimmunisierung plus Auffrischungsimpfung) bietet einen nachweislich guten Schutz vor schwerer Erkrankung mit allen bisher bekannten Varianten, inklusive der Omikron-Variante, für mindestens sechs Monate. Für eine alleinige Infektion ohne vorrangegangene Impfung liegen diese Erkenntnisse nicht vor [15].

Durch eine SARS-CoV-2-Infektion werden verschiedene Antikörper gebildet. Allerdings ist nicht bekannt, ab welchem Antikörperspiegel von einem sicheren Schutz ausgegangen werden kann und womit eine oder mehrere Impfstoffdosen ggf. unnötig wären [15].

### **Übertragungswege und Diagnostik**

Als Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 wird aktuell die respiratorische Aufnahme virushaltiger Flüssigkeitspartikel (Tröpfchen und Aerosole) betrachtet, die von infektiösen Personen emittiert werden. Eine Übertragung durch Aerosole über eine größere Distanz als 1,5 Meter ist in geschlossenen Räumen möglich. Grundsätzlich ist die Ausscheidungs- und -dauer von infektiösen Personen sehr unterschiedlich. Die Infektiosität ist bei hustenden, singenden oder auch schreienden Personen und im Infektionsverlauf kurz vor Symptombeginn, zum Symptombeginn oder in den fünf Tagen nach Symptombeginn am höchsten. Auch asymptomatisch infizierte Personen können ansteckend sein. Weiterer Übertragungswege des Virus, fäkal-oral oder auch über kontaminierte Oberflächen können nicht ausgeschlossen werden [3].

Die Inkubationszeit (Zeitraum zwischen Infektion und dem Auftreten von Symptomen) beträgt bei den aktuell zirkulierenden Subvarianten der Omikron-Variante in etwa drei Tage, kann jedoch bis zu 12 Tage andauern [3].

Die Latenzzeit (Zeitraum zwischen Infektion und eigener Infektiosität) ist genauso variabel wie die Inkubationszeit. Infizierte Personen scheiden vermehrungsfähige Viren schon vor Symptombeginn aus. Bei der Omikron-Variante wird davon ausgegangen, dass vermehrungsfähige Viren über einen Zeitraum von etwa fünf Tagen nach Symptombeginn ausgeschieden werden [3]. 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], auch wenn symptomatische Personen das Virus länger ausscheiden als asymptomatisch infizierte Personen. Auch immunsupprimierte und schwer Erkrankte können das Virus über deutlich längere Zeiträume ausscheiden [3].

Patienten mit bestätigtem SARS-CoV-2-Nachweis (symptomatisch oder asymptomatisch mit relevanter Virusausscheidung) sollten, sofern möglich, in einem Einzelzimmer isoliert werden. Im Hinblick auf die Entisolierung wird in der S3-Leitlinie für alle Varianten von folgenden Kriterien ausgegangen [2]:

- Bei an COVID-19-erkrankten Patienten mit schwerem Verlauf oder COVID-19-erkrankten Patienten mit zugrundeliegender schwerer Immunsuppression: Sobald die Viruslast bei aus dem Respirationstrakt gewonnenen Probenmaterial (quantifiziert durch Reverse-Transkriptase-Polymerase Kettenreaktion [PCR]) unter  $10^6$  Kopien/mL liegt.
- Bei an COVID-19-erkrankten Patienten mit mildem oder moderatem Krankheitsverlauf: Nach 7 Tagen ab Symptombeginn (eine Testung ist zur Aufhebung der Isolierung nicht erforderlich).
- Bei asymptomatischen Patienten mit übertragungsrelevanter SARS-CoV-2-Ausscheidung: Nach 7 Tagen nach Probenentnahme des positiven Testergebnisses (eine Testung ist zur Aufhebung der Isolierung nicht erforderlich).

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. Antigennachweise für SARS-CoV-2 basieren auf dem Nachweis von viralem Protein in respiratorischen Probenmaterialien, 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 [2].

### **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 [18]. Aktuell sind 0,48% aller Personen, für die eine bestätigte Diagnose von COVID-19 in Deutschland übermittelt wurde, in Zusammenhang mit COVID-19 verstorben (Verstorbene: 187.670, bestätigte Fälle gesamt: 39.058.295) [12]. Es sind bisher nur wenige Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 im Kindesalter beschrieben. Dabei sind in Deutschland in der Altersgruppe der 0-4-Jährigen bislang 57 und in der Altersgruppe der 5-14-Jährigen 45 Todesfälle gemeldet [19].

COVID-19 manifestiert sich als akute Infektion der Atemwege, mit den möglichen Symptomen Husten, Fieber, Schnupfen, Halsschmerzen und Atemnot, weitere betroffene Organsysteme sind möglich. Auch Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfälle können mit einer COVID-19 einhergehen. Als neurologische Symptome werden Kopfschmerzen, Riech- und Geschmacksstörungen, Schwindel, Verwirrtheit und andere Beeinträchtigungen genannt. Störungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Gerinnungssystems und der Nierenfunktion werden neben Hautmanifestationen (Papeln, Rötung, Bläschen) ebenfalls berichtet. Speziell bei Kindern wurden in den ersten zwei Jahren der Pandemie seltene Fälle des PIMS verzeichnet [3]. Einzig der Geruchs- und Geschmacksverlust, der bei etwa 19% der Patienten auftritt, kann annähernd als pathognomonisches Symptom für COVID-19 genannt werden [2], ist aber seit dem Auftreten



der Omikron-Variante deutlich seltener geworden. Eine Unterscheidung von anderen Atemwegserkrankungen ist anhand der Symptomatik kaum möglich. Aufgrund der vermehrten fieberhaften Verläufe bei einer COVID-19-Infektion ähnelt das Schweregradprofil der Erkrankungen eher demjenigen von Influenza. Eine sichere Diagnose erfolgt nicht allein aufgrund des klinischen Bildes, sondern nur mit Hilfe diagnostischer Tests zum Virusnachweis [3].

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 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. Für ungeimpfte Personen aller Altersgruppen zeigt sich ein deutlich höheres Risiko für eine schwere Verlaufsform der COVID-19 [15].

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 [20]. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern wurden auch schwere Verläufe beschrieben und Risikofaktoren für eine Aufnahme auf die Intensivstation waren zu diesem Zeitpunkt Alter unter einem Monat, das Vorliegen einer Vorerkrankung sowie Anzeichen einer Infektion der unteren Atemwege [18, 20].

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

| Klassifikation            | Definition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asymptomatische Infektion | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Milde Erkrankung          | Fieber und/oder Müdigkeit und/oder Symptome der oberen Atemwege<br>→ Keine Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Moderate Erkrankung       | Obige Symptome plus Atemwegssymptome wie Husten/leichte Tachypnoe und/oder reduzierte Nahrungsaufnahme und/oder klinische Zeichen einer Lungenentzündung<br>→ Pneumonie ohne Sauerstoffbedarf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Schwere Erkrankung        | Obige Symptome plus eines der nachfolgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>SpO_2 &lt; 92\%</math> der Raumluft</li> <li>• Tachypnoe (unabhängig von Fieber und Schreien): Atemfrequenz (Atemzüge/Minute) <math>&gt; 60</math> (<math>&lt; 3</math> Monate); <math>&gt; 50</math> (3-12 Monate); <math>&gt; 40</math> (1-5 Jahre); <math>&gt; 30</math> (<math>&gt; 5</math> Jahre) sowie Dyspnoe, Zyanose, intermittierende Apnoe</li> <li>• Systemische Symptome: Schläfrigkeit, Lethargie, Krampfanfälle, Dehydrierung</li> <li>• Sepsis</li> </ul> → Pneumonie mit Sauerstoffbedarf |

| Klassifikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Definition                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kritische Erkrankung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Pädiatisches) akutes Atemnotsyndrom (ARDS)</li> <li>• Sepsis-assoziierte Organfunktionsstörung</li> <li>• Septischer Schock</li> <li>• Koma</li> </ul> |
| Hyperinflammatorischer Krankheitsverlauf                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS</li> <li>• PIMS-TS/MIS-C</li> </ul>                                                                                                                |
| <p>Quelle: Modifiziert nach [20].</p> <p>ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, MIS-C=Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, PIMS=Pädiatisches inflammatorisches Multisystem-Syndrom, SpO<sub>2</sub>=Periphere kapillare Sauerstoffsättigung, TS=Toxischer Schock</p> |                                                                                                                                                                                                  |

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs gelten neben dem Alter insbesondere vorbestehende Grunderkrankungen [15] – diese erhöhen das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf unabhängig vom Alter [21], auch bei Kindern und Jugendlichen [20]. Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren steigt das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf entsprechend. Zu den Grunderkrankungen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf gehören [15]:

- Chronische Erkrankung der Atmungsorgane, wie z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen
- Metabolische Störungen, wie z. B. Diabetes mellitus, Adipositas und andere Stoffwechselerkrankung
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie z. B. chronische neurologische Erkrankungen, Demenz, psychiatrische Erkrankungen oder zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Aktive neoplastische Krankheiten
- Angeborene oder erworbene Immundefizienz (z. B. Human Immunodeficiency Virus--Infektion, chronisch-entzündliche Erkrankungen unter relevanter immunsupprimierender Therapie, Zustand nach Organtransplantation)
- Trisomie 21

Darüber hinaus sind Personen in Pflegeeinrichtungen (hohe Menschendichte mit hohem Alter bzw. prädisponierenden Vorerkrankungen) besonders gefährdet, einen schweren Verlauf zu entwickeln [15].

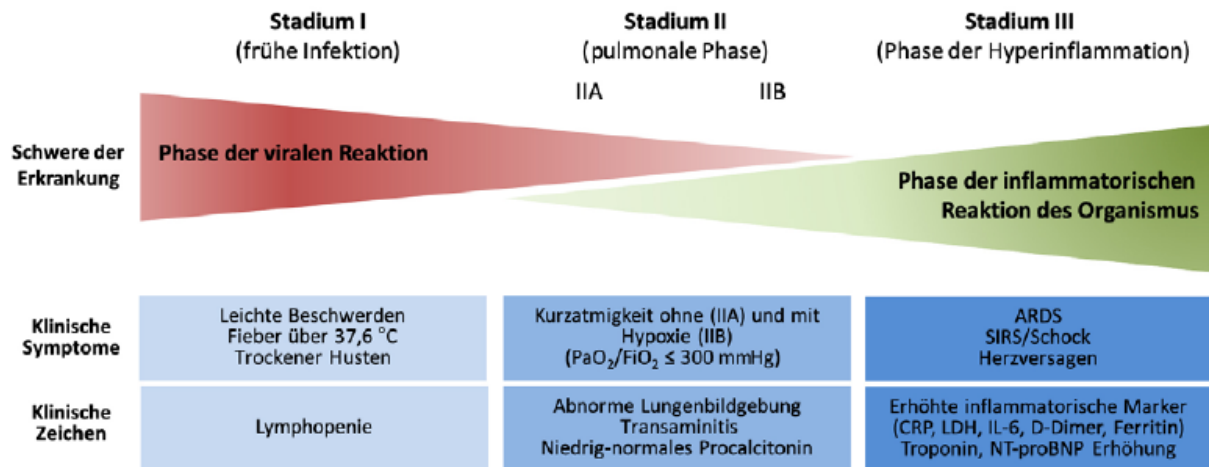


Abbildung 1: COVID-19-Stadien

Quelle: Modifiziert nach [22]

ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, CRP=C-reaktives Protein,  $\text{FiO}_2$ =Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, IL=Interleukin, LDH=Lactatdehydrogenase, NT-proBNP=N-terminales Pro-B-Natriuretisches Peptid,  $\text{PaO}_2$ =Sauerstoffpartialdruck, SIRS=Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Abbildung 1 veranschaulicht die drei COVID-19-Phasen sowie die damit verbundene Symptomatik [22]: 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 [20, 21]. Bei bis zu 80% der Patienten klingen die milden bis moderaten Symptome in der Regel innerhalb weniger Tage spontan bis zur vollständigen Genesung wieder ab [21, 23]. 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 [22].

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 [22, 24]. 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 [25, 26].

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 [2]. Eine Sauerstoffsättigung ( $\text{sO}_2$ )  $<94\%$  äußert sich in vielfältigen, teils diffusen Symptomen, die mit weiter abnehmender  $\text{sO}_2$ , 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 [27]. 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 [23]. 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<sub>2</sub>) <92% der Raumluft, Tachypnoe (unabhängig von Fieber und Schreien), weitere systemische Symptome (wie Schläfrigkeit, Lethargie, Krampfanfälle, Dehydrierung) und/oder Sepsis [20]. Die Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation ist im Regelfall eine Dyspnoe und Hypoxämie (SpO<sub>2</sub> <90%) oder eine erhöhte Atemfrequenz (>25-30 Atemzüge/min). Oft finden sich bereits bilaterale pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen in der Bildgebung [2].

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 [28]. 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 [23, 24]. Scheinbar löst die verzögerte, aber exzessive Produktion dieser Zytokine und Chemokine eine dysregulierte Immunantwort auf eine COVID-19 aus [24]. 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 [18, 22-24].

### ***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 von der Dichte der Rezeptoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2 (ACE2) in den Geweben abhängig sind, durch die das Virus in die Zelle eindringt. Eine hohe ACE2-Dichte besteht im Atemwegstrakt sowie im Darm, in Gefäßzellen, in der Niere, im Herzmuskel, aber auch in anderen Organen. Eine aktive Infektion erfolgt allerdings nur in den Atemwegen und im Darm [3]. Speziell bei schweren und kritischen Verläufen von COVID-19 kommt es 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 [2]. Bei schweren Infektionen der Atemwege kann es zu kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Myokardschädigungen, Myokarditis, akutem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und venösen thromboembolischen Ereignissen kommen [3]. Zur Aufnahme auf die Intensivstation führt im Regelfall Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz. Bei einigen Patienten findet sich eine ausgeprägte Hypoxämie. Weitere beschriebene

Komplikationen sind bakterielle Superinfektionen, Herzrhythmusstörungen, eine myokardiale Schädigung, Thrombosen, Lungenembolien, akutes Nierenversagen und Multiorganversagen. Darüber hinaus steht COVID-19 möglicherweise auch in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Symptomen, respektive Krankheitsbildern, sowie mit SARS-CoV-2-assoziierten Enzephalopathien und Schlaganfällen. Zudem sind Fälle des Guillain-Barré-Syndroms, einer Erkrankung, die zu vorübergehenden Lähmungen führt, aufgetreten [2].

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 [2]. Als Long-COVID werden Krankheitssymptome definiert, die über mehr als 4 Wochen seit dem Krankheitsbeginn hinaus bestehen, respektive in dieser Zeit neu oder wiederkehrend auftreten. Es wird von sehr unterschiedlichen Beschwerden und Symptomen berichtet, die in ihrer klinischen Ausprägung und ihrem Verlauf stark variieren, verschiedene Organsysteme betreffen und unterschiedliche Ursachen haben können. Hierzu zählt eine Vielfalt körperlicher, kognitiver und psychischer Symptome, die einzeln oder auch in Kombination auftreten können und die Funktionsfähigkeit im Alltag und die Lebensqualität negativ beeinflussen [3]. Post-COVID-19-Syndrom bezeichnet 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 [3]. Häufig wird von Kurzatmigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, Konzentrationsschwäche („Brain Fog“) und ausgeprägter, nach Anstrengung verzögert einsetzender, aber langanhaltender Erschöpfung („Post Exertional Malaise“) berichtet. Ein hoher Anteil der von Post-COVID betroffenen Personen erfüllt nach einem halben Jahr die Kriterien für Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrom [3]. Aktuell wird davon ausgegangen, dass es sich bei Long-COVID nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt. Auch die zugrundeliegenden Mechanismen sind bislang nur unzureichend verstanden, was die Diagnostik und Behandlung gesundheitlicher Langzeitfolgen erschwert [3]. Auch Kinder und Jugendliche können von gesundheitlichen Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Erkrankung betroffen sein – allerdings scheint die Häufigkeit im Vergleich zu Erwachsenen insgesamt geringer zu sein [29].

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 [2].

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 [20]. Speziell bei älteren Kindern kann es in seltenen Fällen zur Entwicklung eines PIMS/MIS-C<sup>8</sup> in Kombination mit einem toxischen Schock (TS)-Syndrom kommen, das Ähnlichkeit mit dem Kawasaki-Syndrom aufweist, sich aber in Pathophysiologie und Altersspektrum unterscheidet [3, 20]. PIMS tritt typischerweise zwei bis vier Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion auf, auch bei Patienten mit einem initial asymptomatischen Verlauf [20]. 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 [11, 20]. Für Kinder mit komplizierteren Verläufen (beispielsweise bei Entwicklung von koronaren Aneurysmen) ist die Langzeitprognose unklar und die Sterblichkeit wird mit 1,7% beziffert [20]. 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 [1]. 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 3-2) [20].

### Zielpopulation

Die relevante Zielpopulation für RDV sind pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 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 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.*

---

<sup>8</sup> 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 Syndroms in Children, MIS-C nach der WHO und dem CDC [20].

## Behandlung der COVID-19

Die COVID-19-Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, wobei supportiven Maßnahmen und hier insbesondere der ausreichenden Oxygenierung bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt. Das Risiko, in Folge einer SARS-CoV-2-Infektion eine stationäre oder ambulante Therapie zu benötigen, längerfristige Einschränkungen der Lebensqualität zu erfahren oder zu versterben, hat sich inzwischen einerseits aufgrund der gestiegenen Immunkompetenz nach Impfung und Immunität sowie andererseits aufgrund der niedrigeren Virulenz der Omikron-Variante stark verändert [2].

Während leicht erkrankte Patienten ohne Risikofaktoren für Komplikationen, wie beispielsweise Immunsuppression, relevante chronische Grunderkrankungen oder hohes Alter, mit der entsprechenden ambulanten Betreuung im häuslichen Umfeld verbleiben können, sollten Patienten mit Komorbiditäten, respektive Risikofaktoren vor (siehe auch Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs) stationär behandelt werden. Als Risikofaktoren gelten, wie bereits ausgeführt, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes mellitus und chronische Lungenerkrankungen oder auch Adipositas, speziell bei männlichen Patienten und jüngeren Bevölkerungsgruppen [2]. Auch Kinder unter einem Jahr scheinen ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf zu haben [20].

Im Rahmen der stationären Behandlung sollte der funktionelle Status erhoben sowie eine klinische Evaluation potenziell instabiler Komorbiditäten und die Messung der sO<sub>2</sub> zur Beurteilung der Oxygenierung durchgeführt werden [2]. Des Weiteren müssen die Vital-Parameter engmaschig überwacht werden, um klinische Verschlechterungen frühzeitig zu erkennen und es sollte eine Thromboseprophylaxe eingeleitet werden. Entzündungsparameter (C-reaktives Protein [CRP], Interleukin [IL]-6), Nierenfunktion, Leberwerte, Gerinnung (inkl. D-Dimer) müssen regelmäßig kontrolliert und je nach klinischem Verlauf sollte eine Bildgebung durchgeführt werden [2]. Entsprechend der S3-Leitlinie [2] besteht eine Indikation zur intensivmedizinischen Therapie bei Hypoxämie mit SpO<sub>2</sub> <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-Nasakanüle empfohlen. Bei progredienter Verschlechterung des Gasaustausches und vermehrtem Sauerstoffbedarf ist die Indikation zur Continuous Positive Airway Pressure Therapie oder zur nicht-invasiven Beatmung, respektive zur invasiven Beatmung zu überprüfen. Ziel ist dabei die Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung des Blutes [2]. Es wird empfohlen, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie (Sauerstoffpartialdruck [PaO<sub>2</sub>]/Inspiratorische Sauerstoffkonzentration [FiO<sub>2</sub>] <150 mmHg) und Atemfrequenzen >30 Atemzüge/min die Intubation und invasive Beatmung zu erwägen, bei einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> von <100 mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen [2]. Die Indikation zur zusätzlichen Sauerstoffgabe bei pädiatrischen Patienten ist mindestens eines der folgenden Symptome (zusätzlichen zu Symptomen einer milden oder moderaten Erkrankung): SpO<sub>2</sub> <92% der Raumluft, Tachypnoe (unabhängig von

Fieber und Schreien), weitere systemische Symptome (wie Schläfrigkeit, Lethargie, Krampfanfälle, Dehydrierung) und/oder Sepsis [20]. Das Hauptziel der supportiven Therapie ist somit die Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung des Patienten entsprechend seiner Symptomatik [2].

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 [2]. 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 [2]. Die Behandlung von Kindern orientiert sich vorrangig an Studienergebnissen und Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin, da bisher keine randomisierten Interventionsstudien für Kinder publiziert wurden [2]. 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 antiinflammatorische 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-/Risikoverhältnisses erfolgen [20]. Monoklonale, virusneutralisierende Antikörper können durch Bindung an das Spike-Protein von SARS-CoV-2 das Eindringen des Virus in die menschliche Zelle verhindern. Während der COVID-19-Pandemie kamen verschiedene monoklonale Antikörper therapeutisch zum Einsatz und zeigten eine positive Wirkung hinsichtlich der Reduktion von Hospitalisierungs- und Mortalitätsrisiken. Gegen die derzeit vorherrschenden Omikron-Varianten weisen jedoch aktuell keine der in Europa zugelassenen monoklonalen Antikörper eine ausreichende klinische Wirksamkeit auf [2].

Als antivirale Substanzen werden in Therapieempfehlungen neben RDV Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir genannt [2]. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass Molnupiravir von der EMA nicht zugelassen ist und Nirmatrelvir/Ritonavir ausschließlich für die Behandlung Erwachsener zugelassen ist. Der Einsatz bei Kindern und Jugendlichen soll nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs stattfinden [20]. 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 [2]. Laut der gemeinsamen Stellungnahme der führenden Fachgesellschaften zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 kann bei ungeimpften



Kindern und Jugendlichen oder bei Risikopatienten mit potenziell 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. 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 Verlauf über 5 Tage (ohne Sauerstoffbedarf: über 3 Tage) (unter Abwägung des Nutzen-/Risikoverhältnisses) erwogen werden. Ebenso kann bei Risikopatienten eine 3-tägige Gabe erfolgen, falls keine neutralisierenden monoklonalen Antikörper zur Verfügung stehen [20].

Sobald hyperinflammatorische Prozesse in Gang gesetzt wurden, werden diese allein durch die Reduktion der Viruslast und Elimination des Virus nicht mehr relevant beeinflusst, so dass in dieser Phase zunehmend Therapieansätze im Vordergrund stehen, die auf die Verhinderung von immunologischen Komplikationen oder auf eine Immunmodulation abzielen [23]. Entsprechend sollen alle Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoffbedarf oder schwererem Erkrankungsverlauf Dexamethason erhalten [2]. Auch bei Kindern und Jugendlichen soll im Falle eines PIMS/MIS-C eine direkte immunmodulatorische, respektive antiinflammatorische und antikoagulatorische Therapie erfolgen [20].

RDV war bis anhin für die Behandlung der 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), und für Erwachsene und pädiatrische 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, zugelassen [30]. Dabei sollte der Einsatz antiviraler Therapien wie RDV optimalerweise in der Frühphase der Erkrankung erfolgen, um durch die Reduktion der Viruslast nicht nur die Akutsymptomatik zu lindern und die Erkrankungsdauer zu verkürzen, sondern auch eine systemische inflammatorische Reaktion mit Alveolarschaden und klinische Progression zu verhindern [2, 23]. Entsprechend wird der Therapiestart möglichst innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn empfohlen [2]. 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 (einschließlich die Omikron-Subvarianten BA.2.86 und XBB.1.9.2) weist gegenüber der antiviralen Aktivität von RDV keine Verringerung der Empfindlichkeit auf [30].

Der Großteil der COVID-19-Fälle ist von milder bis moderater Ausprägung und bedarf entsprechend keiner spezifischen Therapie, insbesondere auch bei Kindern und Jugendlichen [20]. 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 vorangegangenen Wellen mit der Alpha- und der Delta-Variante stationär behandelt.

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) [21, 22, 24-26].

Entwickelt sich im Rahmen der mit COVID-19-assoziierten Pneumonie eine akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz, wird, wie bereits ausgeführt, ein Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung empfohlen. 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 [2].

Zusammengefasst leiden Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Pneumonie an einer Vielzahl belastender Symptome [2, 3], 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 mittel- und langfristige Folgeschäden möglich sind [2]. 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) [3].

Aufgrund der raschen weltweiten Ausbreitung von SARS-CoV-2 mit teils gravierenden Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität besteht auch weiterhin 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 Alveolarschadens mit konsekutiver Einschränkung der Sauerstoffversorgung beitragen [23]. 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 [2, 20, 21].

### **Therapeutischer Bedarf**

Das wichtigste Therapieziel im zugrundeliegenden 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. RDV ist bislang für die Behandlung der 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), zugelassen. Des Weiteren besteht eine Zulassung für Erwachsene und pädiatrische 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. 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, 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 [31, 32]. In den Nutzenbewertungsverfahren im Rahmen der Zulassungserweiterungen für pädiatrische 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), und für 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, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt [33, 34].

Die im vorliegenden Dossier relevante Zulassungserweiterung von RDV bezieht sich auf pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. In den Therapieempfehlungen der Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (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 [35]. 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 Risikopatienten mit potenziell schlechtem Impfansprechen in einer frühen Infektionsphase (<5-7 Tage Symptome) eine Therapie mit RDV über 3 Tage erwogen werden [20].

Für Kinder <12 Jahren, respektive unter einem Körpergewicht von 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, gibt es derzeit keine zugelassene und verfügbare Therapie für COVID-19. RDV kann nun bei einer weiteren pädiatrischen Population in einer früheren Phase der Erkrankung als Therapieoption eingesetzt werden und bei diesen Patienten das Fortschreiten von COVID-19 effektiv verhindern. Die antivirale Aktivität von RDV ist auch gegenüber der Omikron-Variante und deren Sublinien sowie in Anbetracht des Wirkmechanismus perspektivisch auch gegenüber weiteren Varianten nicht verringert [30].

Zusammengefasst deckt die Zulassungserweiterung von RDV einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine deutliche Verbesserung der noch immer deutlich limitierten, respektive für pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg nicht vorhandenen therapeutischen Optionen für die hier relevante Patientenpopulation dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 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 [36]. 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. In Veröffentlichungen des RKI, die nicht nach Falldefinitionskategorien differenzieren, werden nur klinisch-epidemiologisch oder -labordiagnostisch bestätigte Erkrankungen sowie Fälle labordiagnostisch nachgewiesener Infektionen gezählt [36]. Aufgrund der im Laufe der Pandemie geänderten Vorgaben, beispielsweise 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 [20]. 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 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 [37, 38]. 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 [1]. 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 [1].

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.

Die Anzahl der gemeldeten COVID-19-Fälle in den Meldewochen (MW) 19 und 20 in Deutschland aufgeschlüsselt nach Altersgruppen kann der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 3-3: Gemeldete COVID-19-Fälle in Deutschland (MW 19&20 2025)

| Meldewoche (2025)             | 0-Jährige | 0-11 Jährige | 12-17 Jährige |
|-------------------------------|-----------|--------------|---------------|
| MW19                          | 17        | 25           | 5             |
| MW20                          | 19        | 47           | 18            |
| Quelle: [39]<br>MW=Meldewoche |           |              |               |

Den Wochenberichten des RKI zu akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) ist zu entnehmen, dass COVID-19-Diagnosen derzeit nur vereinzelt bei Patienten mit schweren akuten respiratorischen Infektionen generell und im speziellen in der hier relevanten Patientenpopulation vergeben werden ([Wochenberichte](#)): In der 13. Kalenderwoche 2025 nur vereinzelt bei Patienten mit schweren akuten respiratorischen Infektionen im Alter von zwei bis vier Jahren sowie ab 35 Jahren. Von den zur MW13 an das RKI übermittelten COVID-19-Fällen wurde bei 35% angegeben, dass die Patienten hospitalisiert wurden (Stand: 1. April 2025). Angaben dazu, wie viele dieser Patienten der hier zu bewertenden Zielgruppen entsprechen, liegen nicht vor. Auch kann dem Bericht nicht entnommen werden, bei wie vielen dieser Patienten ein erhöhtes Risiko vorliegt, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [40].

Basierend auf dem [Infektionsradar](#) beträgt die Hospitalisierungsrate aktuell über alle Altersgruppen hinweg 0,2 pro 100.000 Einwohner und ist weiterhin sinkend (Stand: 14. April 2025). In der Altersgruppe 0-4 Jahre liegt die Zahl der Hospitalisierungen mit COVID-19 aktuell bei 0,2 je 100.000 Einwohner. In den anderen Altersgruppen wurden keine Hospitalisierungen verzeichnet. Diese Werte blieben über die letzten vier Wochen stabil [41]. Getrennte Angaben zur Hospitalisierung der hier relevanten pädiatrischen Population liegen nicht vor.

Im Hinblick auf die Hospitalisierung ist zu berücksichtigen, dass davon ausgegangen wird, dass ein längerfristiger Schutz gegen schwere COVID-19-Verläufe durch eine Basisimmunität erreicht werden kann. Eine Basisimmunisierung besteht laut aktueller STIKO-Empfehlung aus drei SARS-CoV-2-Antigenkontakten – davon sollte mindestens ein Kontakt durch eine Impfung erfolgen. Für Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Monaten bis 17 Jahren mit einer Grunderkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf einhergeht, wird ergänzend zur Basisimmunität eine jährliche Auffrischungsimpfung empfohlen. Dies gilt auch für Familienangehörige und enge Kontaktpersonen von Personen,

bei denen nach einer COVID-19-Impfung keine schützende Immunantwort zu erwarten ist. Für den seltenen Fall, dass Kinder und Jugendliche mit erhöhtem Risiko noch keine sogenannte Basisimmunität aufbauen konnten, sollen die dafür fehlenden Kontakte durch die COVID-19-Impfung nachgeholt werden<sup>9</sup>. Für gesunde Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfiehlt die STIKO derzeit keine COVID-19-Impfung (Basisimmunität oder Auffrischungsimpfung). Dies liegt unter anderem daran, dass überwiegend milde oder asymptomatische Krankheitsverläufe (inkl. potenzieller Langzeitfolgen) bei gesunden Kindern und Jugendlichen unter der Omikron-Variante beobachtet wurden. Da die COVID-19-Impfung aber vor allem schwere Infektionen und Hospitalisierungen verhindern kann, profitieren gesunde Kinder und Jugendliche von der COVID-19-Impfung insgesamt nur wenig [11]. Zusammenfassend kommt es aktuell zu vorwiegend milden Verläufen und insgesamt geringen Hospitalisierungsraten bei Kindern und Jugendlichen.

Es wird aktuell davon ausgegangen, dass grundsätzlich auch bei den Risikogruppen für einen schweren Verlauf ein ausreichender Impfschutz vorhanden ist und nur ein geringer Prozentsatz hospitalisiert werden muss. Dies spiegelt sich auch in einer deutschlandweiten Erhebung zwischen März 2020 und November 2022 zu insgesamt 7.375 hospitalisierten Kindern und Jugendlichen mit laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion wider. Erfasst wurden demografische Daten, Vorerkrankungen, Aufnahmegründe, klinische Verläufe einschließlich Intensivpflichtigkeit sowie Komplikationen. Das mediane Alter der Patienten lag bei einem Jahr, 42% waren Kleinkinder unter einem Jahr. Nur bei 27% der hospitalisierten Kinder und Jugendlichen wurden relevante Risikofaktoren identifiziert, darunter am häufigsten Adipositas, neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen, Frühgeburtlichkeit sowie chronische Atemwegs-, Herz-Kreislauf- oder Magen-Darm-Erkrankungen [42]. Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei allen Angaben, wie ausgeführt, nur um eine Momentaufnahme handelt und keine gesicherte Aussage zur weiteren Entwicklung dieser Zahlen gemacht werden kann.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.*

---

<sup>9</sup> Das ist insbesondere für Kleinkinder ab 6 Monaten relevant, die rechtzeitig gegen COVID-19 geimpft werden sollten. Denn für Säuglinge und Kinder, die seit Mitte 2022 auf die Welt kamen oder zukünftig geboren werden, ist anzunehmen, dass sie weniger Kontakte mit SARS-CoV-2 hatten bzw. haben werden als die davor geborenen Kinder [11].

*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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| <b>Bezeichnung der Therapie (zbAM)</b>                                                                                                                                                                                   | <b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b> | <b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| RDV                                                                                                                                                                                                                      | 1 <sup>a,b</sup>                                                                      | 1 <sup>a,b</sup>                                                                          |
| a: Jahreszeitraum: 1. Januar 2024-31. Dezember 2024 [43].<br>b: Hospitalisierungsrate: 0,2 Patienten pro 100.000 Einwohner [41]<br>GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel |                                                                                       |                                                                                           |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Die Zielpopulation für RDV im vorliegenden Dossier umfasst pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg), die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten können aktuell im Rahmen der COVID-19-Ausbreitung auf Basis der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 weder belastbare Aussagen zur Zielpopulation noch zu deren künftiger Entwicklung getroffen werden. Ungeachtet dessen wird ein Versuch unternommen, eine Annäherung an die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu errechnen. Hierfür wurde die Anzahl der SARS-CoV-2-Infektionen in der Altersgruppe der 0-17-Jährigen bei RKI abgefragt [39].

Die hier relevante Patientenpopulation umfasst Kinder im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg. Es wird von den durchschnittlichen Körpermaßen eines Patienten gemäß des Angaben des Statistischen Bundesamtes in Abhängigkeit des Alters ausgegangen, nach denen ein durchschnittliches Körpergewicht von 42,1 kg ab einem Alter von 11 Jahren anzusetzen ist [44]. Daher wird für die folgende Berechnung davon ausgegangen, dass die hier relevante Patientenpopulation Kinder im Alter von 0 bis einschließlich 11 Jahren umfasst. Im Jahr 2024 wurden dem RKI in



dieser Altersgruppe von 0 bis einschließlich 11 Jahren 15.151 Covid-19-Fälle gemeldet ([43], Stand: 22. Mai 2025).

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 [30]. Ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie wird davon ausgegangen, dass RDV im deutschen Versorgungskontext nach wie vor 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. Angaben zu Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19-Erkrankungen finden sich im ARE-Wochenbericht sowie dem Infektionsradar des Bundes. Der ARE-Wochenbericht geht für die 13. Meldewoche 2025 von einer Hospitalisierungsrate von 35% über alle Altersgruppen hinweg aus ([40], Seite 11). Das Infektionsradar des Bundes (Stand: 14. April 2025) gibt in der Altersgruppe von 0 bis 4 Jahren an, dass 0,2 pro 100.000 Einwohner hospitalisiert wurden, in der Altersgruppe von 5 bis 14 Jahren gab es keine Hospitalisierungen ([41], Seite 3). Basierend auf der Hospitalisierungsrate von 0,2 pro 100.000 Einwohner wird aktuell weniger als 1 pädiatrischer Patient (0,02) mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg stationär behandelt. Allerdings handelt es sich, wie bereits ausgeführt, lediglich um eine Annäherung an die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Eine valide Einschätzung, wie sich SARS-CoV-2 weiter entwickelt und welche Virusvarianten zukünftig vorherrschen werden, ist derzeit nicht möglich. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation kann sich folglich in Abhängigkeit von Virulenz und Infektiosität zukünftiger Varianten sowie der Wirksamkeit der impfinduzierten Immunantwort radikal ändern. Da zudem speziell Kinder unter einem Jahr ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben, wird konservativ weiterhin davon ausgegangen, dass die hier relevante Patientenpopulation einen Patienten umfasst. Es kann sich bei dieser Annahme sowohl um eine Über- als auch eine Unterschätzung handeln. Aus Gründen der Vollständigkeit werden nachfolgend die Annahmen dargelegt, auf deren Grundlage eine weitere Eingrenzung der Zielpopulation theoretisch möglich wäre. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich dieser Annahmen wird jedoch weiterhin konservativ davon ausgegangen, dass die hier relevante Patientenpopulation einen Patienten umfasst.

Angaben dazu, wie hoch der Anteil der Patienten ist, der in der relevanten Population (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) ein erhöhtes Risiko hat, wurden einer deutschlandweiten Erhebung im Zeitraum zwischen März 2020 und November 2022 zu insgesamt 7.375 hospitalisierten Kindern und Jugendlichen mit laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion entnommen. Ziel war es, klinische Charakteristiken, Risikofaktoren für schwere Verläufe und die Häufigkeit schwerer Erkrankungen zu untersuchen. Das mediane Alter der Patienten lag bei einem Jahr, 42% waren Kleinkinder unter einem Jahr. Bei 27% der hospitalisierten Kinder und Jugendlichen wurden

relevante Risikofaktoren identifiziert, darunter am häufigsten Adipositas, neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen, Frühgeburtlichkeit sowie chronische Atemwegs-, Herz-Kreislauf- oder Magen-Darm-Erkrankungen ([42], Seite 4). Konservativ wird weiterhin von einem Patienten ausgegangen.

Legt man 74.257.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2023 (Stand: August 2024) gesetzlich krankenversichert waren [45] und eine Bevölkerungszahl von 84.746.132 Bürgern in Deutschland im Jahr 2024 zugrunde [46], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,6% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

Es wird von einer theoretischen Zielpopulation für RDV von einem Patienten – an dieser Stelle sei nochmals betont, dass alle Annahmen und die jeweiligen Annäherungen an die Zielpopulation (siehe Tabelle 3-5) mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind, die bereits beschrieben wurden – ausgegangen.

Tabelle 3-5: GKV-Patienten in der Zielpopulation für RDV

| <b>Geschätzte Zielpopulation (1. Januar 2024-31. Dezember 2024)</b>                                                                                                                                                                            |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Pädiatrische Patienten (im Alter von <math>\geq 4</math> Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit COVID-19<sup>a</sup></li> </ul>                                    | 15.151 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 (0,2/100.000)<sup>b</sup></li> </ul>                                                                                                                             | 1      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Davon anteilig Patienten mit Risikofaktoren (27%)<sup>c</sup></li> </ul>                                                                                                                                | 1      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (87,6%)</li> </ul>                                                                                                                                       | 1      |
| a: [43]<br>b: [41], Seite 3<br>c: [42], Seite 4<br>COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir                                                                                                    |        |

In Anbetracht der Unsicherheiten der jeweiligen Annäherungen an die Ermittlung der Zielpopulation stellen die Zahlen grundsätzlich eine Momentaufnahme dar und können sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung darstellen. Dies gilt sowohl für die Anzahl der COVID-19-Neuinfektionen als auch im Hinblick auf die Hospitalisierungsrate, welche sich je nach aktuellem Infektionsgeschehen entsprechend ändern.

Eine Einordnung zu Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen ist nicht möglich, da es im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang keine weiteren Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gibt.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Insgesamt hat sich die epidemiologische Situation von COVID-19 mittlerweile stark verändert. SARS-CoV-2 ist von der pandemischen in die endemische Phase übergegangen, was bedeutet, dass das Virus weiterhin in der Bevölkerung zirkuliert [15].

Die aktuell dominierenden Omikron-Varianten sowie die hohe Immunität durch Impfungen und Infektionen in der Bevölkerung haben dazu geführt, dass heute deutlich weniger schwere Verläufe und Langzeitfolgen (wie Long-/Post-Covid) auftreten als noch vor 2 Jahren [15].

Einerseits werden bei gesunden Kindern und Jugendlichen unter der aktuell dominierenden Omikron-Variante überwiegend milde oder asymptomatische Krankheitsverläufe (inkl. potenzieller Langzeitfolgen) berichtet und andererseits kann davon ausgegangen werden, dass Kinder und Jugendliche mit einem bekannten Risiko für einen schweren Verlauf über eine Basisimmunität verfügen und auch die jährlichen Auffrischungen der Impfung erfolgen. Daher wird aktuell weiterhin von sehr niedrigen Neuinfektionszahlen in der hier relevanten Teilpopulation ausgegangen. Dennoch können auch in Zukunft weitere, eventuell wieder virulentere Varianten von SARS-CoV-2 auftreten, Prognosen hierzu sind jedoch nicht möglich.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation – Entwicklung über die nächsten fünf Jahre

| Jahr                                                                                                                                                                                                                                                     | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation pro Jahr (2025-2029) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln |                                                                     |
| 2025                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                   |
| 2026                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                   |
| 2027                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                   |
| 2028                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                   |
| 2029                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                   |
| COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung                                                                                                                                                                                 |                                                                     |

### 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 gegebenenfalls 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 |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                     |                                                                            |                          |                                 |
| GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, 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.*

Für RDV wird in der hier relevanten Zielpopulation aus formalen Gründen kein Zusatznutzen beansprucht: Zwar ist von einem klinischen Zusatznutzen auszugehen, allerdings liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vor.

### 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten im Zeitraum von 2020-2022. Stand: September 2023. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basisdaten.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html) (aufgerufen am: 9. April 2025).
- [2] Kluge S, Janssens U, Schälte G, Spinner CD, Malin JJ, Langer F, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19-Living Guideline. Stand: 28. Februar 2025.
- [3] Robert Koch-Institut. COVID-19. RKI-Ratgeber. Stand: 22. Mai 2025. URL: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber\\_COVID-19.html](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_COVID-19.html) (aufgerufen am: 11. Juni 2025).
- [4] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020.
- [5] World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 30. Januar 2020.
- [6] World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 4. Mai. 2023.
- [7] World Health Organisation. Initial Risk Evaluation of XEC. Stand: 9. Dezember 2024. URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/09122024\\_xec\\_ire.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/09122024_xec_ire.pdf) (aufgerufen am: 15. April 2025).
- [8] Kaku Y, Okumura K, Kawakubo S, Uriu K, Chen L, Kosugi Y, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XEC variant. The Lancet Infectious Diseases. 2024;24(12):e736.
- [9] Özüdoğru O, Bahçe YG, Acer Ö. SARS CoV-2 reinfection rate is higher in the Omicron variant than in the Alpha and Delta variants. Irish Journal of Medical Science (1971 -). 2023 2023/04/01;192(2):751-6.

- [10] Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. 2022;399(10332):1303-12.
- [11] Robert Koch-Institut. Impfung bei Kindern und Jugendlichen. Stand: 26. September 2024. URL: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ\\_Liste\\_Impfung\\_Kinder\\_Jugendliche.html#FAQId16172184](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Impfung_Kinder_Jugendliche.html#FAQId16172184) (aufgerufen am: 16. April 2025).
- [12] Corona-in-Zahlen.de. Corona-Zahlen für Deutschland. Stand: 21. Mai 2025. URL: <https://www.corona-in-zahlen.de/weltweit/deutschland/> (aufgerufen am: 22. Mai 2025).
- [13] 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.
- [14] World Health Organization. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. 2023. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants> (aufgerufen am: 6. Dezember 2024).
- [15] Robert Koch-Institut. COVID-19 und Impfen: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ). Stand: 15. April 2025. URL: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/Impfen/COVID-19/gesamt.html?nn=16906862#entry\\_16870046](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/Impfen/COVID-19/gesamt.html?nn=16906862#entry_16870046) (aufgerufen am: 17. April 2025).
- [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. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*. 2020;5(4):223-34.
- [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. 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](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText3) (aufgerufen am: 6. Dezember 2024).
- [19] statista. Todesfälle in Zusammenhang mit dem Coronavirus (COVID-19) in Deutschland nach Alter. Stand 15. Mai 2024. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1104173/umfrage/todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus-in-deutschland-nach-geschlecht/> (aufgerufen am: 29. April 2025).
- [20] 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.
- [21] Feldt T, Jensen B, Guggemos W, Keller N, Kobbe R, Koch T, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 8. Februar 2023.
- [22] 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.
- [23] 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.

- [24] 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.
- [25] 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: 6. Dezember 2024).
- [26] 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.
- [27] Koudelka M. Atmung und Sauerstoffmangel. 2021. URL: <https://www.minimed.at/medizinische-themen/lunge/atmung-sauerstoffmangel/> (aufgerufen am: 6. Dezember 2024).
- [28] Wiesner O, Busch M, David S. Therapie schwerer COVID-19-Verläufe in der Intensivmedizin. Internist (Berl). 2020 Aug;61(8):804-12.
- [29] Robert Koch-Institut. Long Covid. Stand: 25. März 2025. URL: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/COVID-19/Long-COVID/FAQ\\_Liste\\_Gesundheitliche\\_Langzeitfolgen.html?nn=16911046#entry\\_16871588](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/COVID-19/Long-COVID/FAQ_Liste_Gesundheitliche_Langzeitfolgen.html?nn=16911046#entry_16871588) (aufgerufen am: 29. April 2025).
- [30] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juni 2025.
- [31] 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,  $\geq 12$  Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr). 16. September 2021.
- [32] 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.
- [33] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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,  $< 18$  Jahre,  $\geq 40$  kg). 6. April 2023.

- [34] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,  $\geq 4$  Wochen - 11 Jahre). 6. April 2023.
- [35] Robert Koch-Institut. Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Intensivmedizin Infektiologie Notfallmedizin). Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19. Stand: 19. April 2024.
- [36] Robert Koch-Institut. Falldefinitionen des RKI 2025: Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2), Stand: 1. März 2025.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – Gemeldete COVID-19-Infektionen in Deutschland. 2025. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_inhalt.html) (aufgerufen am: 15. Mai 2025).
- [40] Robert Koch-Institut. ARE-Wochenbericht des RKI: Aktuelles zu akuten respiratorischen Erkrankungen. 13. Kalenderwoche: 24.03 bis 30.03 2025.
- [41] Bundesgesundheitsministerium für Gesundheit. Infektionsradar. Hospitalisierungen mit COVID-19 2025. URL: <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/covid/hospitalisierungsinzidenz> (aufgerufen am: 14. April 2025).
- [42] Doenhardt M, Hufnagel M, Diffloth N, Hubner J, Mauer R, Schneider DT, et al. Epidemiology of 7375 children and adolescents hospitalized with COVID-19 in Germany, reported via a prospective, nationwide surveillance study in 2020-2022. Sci Rep. 2024 Jan 2;14(1):47.
- [43] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation 2025.
- [44] Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=18769789&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=18769789&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=) (aufgerufen am: 16. August 2022).
- [45] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF24Bund. Stand: August 2024.
- [46] Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2024. Stand 30. September 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186> (aufgerufen am: 17. April 2025).



### 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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

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 (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| RDV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | i.v. Infusion über 30-120 min        | 1                                                                | 3 Tage                                                          | 3 Tage                                                       |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | Patientenindividuell unterschiedlich |                                                                  |                                                                 |                                                              |
| <i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i> |                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                                                  |                                                                 |                                                              |
| COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                                                  |                                                                 |                                                              |

*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 nach wie vor ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär eingesetzt werden wird. Aufgrund der Behandlungsdauer von drei Tagen mit der Notwendigkeit medizinischer Überwachung wird unter vorgegebenen Bedingungen vorrangig von einer stationären Therapie ausgegangen. Entsprechend ist RDV weiterhin nur als Klinikprodukt verfügbar, 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 à 20 mL 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 von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [1].

Es 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 einem Körpergewicht von 40 kg getroffen werden. Für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegt keine zugelassene und verfügbare antivirale Therapie vor.

In Analogie wird die vom G-BA für die bisherigen Verfahren zu RDV (Vorgangsnummern 2021-04-01-D-665, 2022-01-15-D-789, 2022-10-15-D-887 und 2022-10-15-D-879) [2-5] sowie den Verfahren zu Casirivimab/Imdevimab (Vorgangsnummer 2022-04-15-D-810), Sotrovimab (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-817), Nirmatrelvir/Ritonavir (Vorgangsnummer 2022-07-01-D-835) und Tixagevimab/Cilgavimab (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-881) 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 neuesten therapeutischen Erkenntnissen patientenindividuell unterschiedlich getroffen wird.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung*

von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zbAM und zVT)

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                                                                                                                                | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)          | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RDV                                  | Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | 3 Tage                                                       | Initialdosis: 5 mg/kg<br>Erhaltungsdosis: 2,5 mg/kg | Bei 3 kg: 200 mg<br>(2 Durchstechflaschen) <sup>a,b,c</sup><br>Bei 39 kg: 400 mg<br>(4 Durchstechflaschen) <sup>a,b,c</sup>                                                                                    |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe     | Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | Patientenindividuell unterschiedlich                         |                                                     |                                                                                                                                                                                                                |

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.

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.

c: Bei einem Körpergewicht von 3 kg werden 15 mg (Initialdosis) an Tag 1 gefolgt von 7,5 mg (Erhaltungsdosis) an den Tagen 2 und 3 benötigt. Unter der Annahme, dass die rekonstituierte RDV-Lösung 48 h gekühlt gelagert werden kann, werden für die dreitägige Behandlung 2 Durchstechflaschen benötigt. Bei einem Körpergewicht von 39 kg werden 195 mg (Initialdosis) an Tag 1 gefolgt von 97,5 mg (Erhaltungsdosis) an den Tagen 2 und 3 benötigt. Für die dreitägige Behandlung werden insgesamt 4 Durchstechflaschen benötigt [1]

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

Angaben zur Berechnung: [6]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die empfohlene Dosierung von RDV für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 3$  kg bis  $< 40$  kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben, 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 3 Tagen.

Bei einem Körpergewicht von 3 kg werden daher 15 mg ( $5 \text{ mg} \cdot 3 \text{ kg}$ ) an Tag 1 (Initialdosis) gefolgt von 7,5 mg ( $2,5 \text{ mg} \cdot 3 \text{ kg}$ ) an den Tagen 2 und 3 (Erhaltungsdosis) benötigt. Unter der Annahme, dass die rekonstituierte RDV-Lösung 48 h gekühlt gelagert werden kann, werden für die dreitägige Behandlung 2 Durchstechflaschen benötigt. Bei einem Körpergewicht von 39 kg werden 195 mg ( $5 \text{ mg} \cdot 39 \text{ kg}$ ) an Tag 1 (Initialdosis) gefolgt von 97,5 mg ( $2,5 \text{ mg} \cdot 39 \text{ kg}$ ) an den Tagen 2 und 3 (Erhaltungsdosis) benötigt. Für die dreitägige Behandlung werden – angenommen die rekonstituierte RDV-Lösung kann 48 h gekühlt gelagert werden – insgesamt 4 Durchstechflaschen benötigt [1].

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

*Geben Sie in Tabelle 3-10 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-10: Kosten des zbAM und der zVT

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)                                                                                      | Kosten pro Packung<br>(zum Beispiel 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 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 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 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Wie beschrieben darf RDV ausschließlich in Einrichtungen angewendet werden, 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 nach wie vor 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. Juni 2025). Zuzüglich 19% Mehrwertsteuer ergeben sich GKV-Kosten von 410,55 €.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zbAM und zVT)

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)                                                                                                                           | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                                                                                                                                                                                     | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| RDV                                                                                                                                                            | Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | Keine                                     | -                                                                             | -                                                                     |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe                                                                                                                               | Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | Keine                                     | -                                                                             | -                                                                     |
| COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie |                                                                                                                                                                                                                                                |                                           |                                                                               |                                                                       |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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

regelmäßig unterschiedlich sind. Analog zum Vorgehen des G-BA werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige 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 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 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: 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 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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

*Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*



Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)                                                                                                                           | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                                                                                                                                                                                     | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| RDV                                                                                                                                                            | Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | Keine                                               | 0,00 €                                    |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe                                                                                                                               | Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | 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 3-14 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: 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 Euro                                       | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| RDV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | Minimum (3 kg): 821,10 € <sup>a,b</sup><br>Maximum (39 kg): 1.642,20 € <sup>a,b</sup> | 0,00 €                                                                       | 0,00 €                                                                            | Minimum (3 kg): 821,10 € <sup>a,b</sup><br>Maximum (39 kg): 1.642,20 € <sup>a,b</sup> |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Pädiatrische Patienten (im Alter von $\geq 4$ Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 3$ kg bis $< 40$ kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | 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: [6]</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. 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**

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.

*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 nach wie vor 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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien*

*geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 € [6].

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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: Juni 2025.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, <18 Jahre, ≥40 kg). 6. April 2023.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, ≥4 Wochen - 11 Jahre). 6. April 2023.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Gilead Sciences GmbH. Kostenberechnung. 2025.

### 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 3-15: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten

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

**Dauer der Behandlung**

Tabelle 3-16: Dauer der Behandlung

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

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtigen Patienten, ist keine Dosisanpassung von RDV erforderlich. Allerdings sind die Sicherheitsdaten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz begrenzt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) und basieren auf einer 5-tägigen Behandlungsdauer. Der Zeitpunkt der Verabreichung von RDV ist unabhängig von einer Dialyse (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B, C) ist keine Dosisanpassung von RDV erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Allerdings sind die Sicherheitsdaten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung begrenzt und basieren lediglich auf einer einmaligen Anwendung einer 100 mg-Dosis.

*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 wurden bisher nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

*Immungeschwächte Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei immungeschwächten Patienten wurden 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 3-17: 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   |
| RDV=Remdesivir         |               |               |



Tabelle 3-18: Empfohlene Infusionsrate – für rekonstituiertes und verdünntes RDV-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 <sup>a</sup> |
|------------------------|---------------|----------------------------|
| 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 basierend auf dem zu infundierenden Gesamtvolumen angepasst werden.  
RDV=Remdesivir

### 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.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Sofern klinisch angezeigt, sollte bei den Patienten vor Beginn und während der Behandlung mit Remdesivir die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bestimmt werden. Die

Sicherheitsdaten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz, die im Rahmen der Studie GS-US-540-5912 gemeldet wurden, waren mit dem bekannten Sicherheitsprofil von RDV vergleichbar. Es liegen jedoch nur begrenzt Sicherheitsdaten zu dieser Patientenpopulation vor. Daher sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der signifikant höheren Exposition gegenüber dem Metaboliten GS-441524 während der Behandlung mit RDV engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

Die gleichzeitige Anwendung von RDV und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquin-Sulfat wird aufgrund von In-vitro-Daten, die eine antagonistische Wirkung von Chloroquin auf die intrazelluläre Stoffwechselaktivierung und antivirale Aktivität von RDV 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***

Dieses Arzneimittel enthält 212 mg Natrium pro 100-mg-Dosis, entsprechend 10,6% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

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

##### ***Pharmakodynamische Wechselwirkungen***

Aufgrund der in vitro beobachteten antagonistischen Wirkung wird die gleichzeitige Anwendung von RDV und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquin-Sulfat nicht empfohlen.

##### ***Pharmakokinetische Wechselwirkungen***

###### ***Auswirkungen anderer Arzneimittel auf RDV***

In vitro ist RDV ein Substrat für Esterasen im Plasma und Gewebe, das Stoffwechselenzym CYP (Cytochrom P450)3A4 und ein Substrat für den organischen Anion-Transporter (OATP) 1B1 und den P-Glykoprotein (P-gp)-Transporter. GS-704277 (ein Metabolit von Remdesivir) ist ein Substrat für OATP1B1 und OATP1B3.

Es wurde eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit RDV durchgeführt. In Tabelle 3-19 sind die pharmakokinetischen Auswirkungen der untersuchten Arzneimittel auf RDV und die Metaboliten GS-704277 und GS-441524 zusammengefasst.

Tabelle 3-19: Auswirkungen anderer Arzneimittel auf RDV und die Metaboliten GS-704277 und GS-441524

| Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel<br>Dosis (mg)                                                                                                                                                                      | Wechselwirkung<br>Veränderung des geometrischen Mittelwerts (%)                                                                                                                                                                                                                        | Empfehlung bezüglich gleichzeitiger Anwendung                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciclosporin<br>400, Einzeldosis                                                                                                                                                                                           | RDV: $C_{\max}$ ↑ 49%<br>$AUC_{\inf}$ ↑ 89%<br>GS-704277: $C_{\max}$ ↑ 151%<br>$AUC_{\inf}$ ↑ 197%<br>GS-441524: $C_{\max}$ ↑ 17%<br>$AUC_{\inf}$ ↔<br>Bei der gleichzeitigen Anwendung von RDV mit Inhibitoren von OATP1B1/1B3 und/oder P-gp sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. | Es ist keine Dosisanpassung von RDV erforderlich, wenn es gleichzeitig mit Inhibitoren von OATP1B1 und OATP1B3 angewendet wird.         |
| Carbamazepin<br>300, zweimal täglich                                                                                                                                                                                      | RDV: $C_{\max}$ ↓ 13%<br>$AUC_{\inf}$ ↓ 8%<br>GS-704277: $C_{\max}$ ↔<br>$AUC_{\inf}$ ↔<br>GS-441524: $C_{\max}$ ↔<br>$AUC_{\inf}$ ↓ 17%<br>Bei der gleichzeitigen Anwendung von RDV mit starken CYP3A4-Induktoren oder CYP3A4-Inhibitoren sind keine Wechselwirkungen zu erwarten.    | Es ist keine Dosisanpassung von RDV erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken Induktoren von CYP3A4 und/oder P-gp angewendet wird. |
| Hinweis: Die Wechselwirkungsstudie wurde mit gesunden Probanden durchgeführt.<br>AUC=Fläche unter der Kurve, C=Konzentration, CYP=Cytochrom P450, OATP=Organischer Anion-Transporter, P-gp=P-Glykoprotein, RDV=Remdesivir |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                         |

### Auswirkungen von RDV auf andere Arzneimittel

RDV ist kein klinisch relevanter Hemmer von CYP3A4, OATP1B1 und OATP1B3. In vitro ist RDV ein Hemmer des UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1, des Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1, von OAT3 und des organischen Kation-Transporters 1; es sind jedoch keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen mit RDV und Substraten dieser Enzyme oder Transporter zu erwarten.

RDV ist kein klinisch relevanter Induktor von CYP3A4. In vitro bewirkte Remdesivir eine Induktion von CYP1A2, jedoch sind keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen mit Remdesivir und Substraten von CYP1A2 zu erwarten.

Es wurden Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit RDV durchgeführt. Tabelle 3-20 enthält eine Zusammenfassung der Auswirkungen von RDV auf die Pharmakokinetik untersuchter Arzneimittel.

Tabelle 3-20: Auswirkungen von RDV auf andere Arzneimittel

| Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RDV Dosis (mg)                                                           | Wechselwirkung<br>Veränderung des geometrischen Mittelwerts (%)                                                                                                             | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Midazolam<br>2,5, Einzeldosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 200, Einzeldosis                                                         | $C_{\max}$ ↑29% <sup>a</sup><br>$AUC_{\inf}$ ↑20% <sup>a</sup><br>Bei der gleichzeitigen Anwendung von RDV mit Substraten von CYP3A ist keine Hemmung zu erwarten.          | Es ist keine Dosisanpassung von RDV erforderlich, wenn es gleichzeitig mit Substraten von CYP3A angewendet wird.           |
| Midazolam<br>2,5, Einzeldosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 200, Einzeldosis, gefolgt von 100 einmal täglich (10 Dosen) <sup>b</sup> | $C_{\max}$ ↑45% <sup>c</sup><br>$AUC_{\inf}$ ↑30% <sup>c</sup><br>Bei der gleichzeitigen Anwendung von RDV mit Substraten von CYP3A ist keine Induktion zu erwarten.        |                                                                                                                            |
| Pitavastatin<br>2, Einzeldosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 200, Einzeldosis                                                         | $C_{\max}$ ↑5% <sup>a</sup><br>$AUC_{\inf}$ ↑17% <sup>a</sup><br>Bei der gleichzeitigen Anwendung von RDV mit Substraten von OATP1B1/OATP1B3 ist keine Hemmung zu erwarten. | Es ist keine Dosisanpassung von RDV erforderlich, wenn es gleichzeitig mit Substraten von OATP1B1/OATP1B3 angewendet wird. |
| Hinweis: Die Wechselwirkungsstudie wurde mit gesunden Probanden durchgeführt.<br>a: Keine Auswirkung = 1,00 (0,80–1,25)<br>b: Verabreichung von Midazolam zusammen mit der letzten Dosis RDV.<br>c: Keine Auswirkung = 1,00 (0,70–1,43)<br>AUC=Fläche unter der Kurve, C=Konzentration, CYP=Cytochrom P450, OATP=Organischer Anion-Transporter, RDV=Remdesivir |                                                                          |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                            |

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

### *Schwangerschaft*

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von RDV bei Schwangeren vor (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge). Die meisten Expositionen traten im zweiten, dritten oder einem unbekannten Trimester auf, und die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein Risiko hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen des Hauptmetaboliten von RDV, die im Bereich der humantherapeutischen Expositionen lagen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aufgrund der sehr begrenzten Erfahrungen sollte RDV während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit dem Arzneimittel aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Eine Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft kann in Betracht gezogen werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist die Anwendung wirksamer Verhütungsmittel während der Behandlung in Betracht zu ziehen.

### ***Stillzeit***

RDV und sein Hauptmetabolit werden nach der intravenösen Anwendung in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund des geringen Übergangs in die Muttermilch und der mangelnden oralen Bioverfügbarkeit ist keine klinische Wirkung auf das Kind zu erwarten.

Da nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen, sollte eine Entscheidung über das Stillen während der Behandlung nach einer sorgfältigen individuellen Abwägung des Nutzens und Risikos getroffen werden.

### ***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. In einer Studie zur klinischen Pharmakologie wurde 60 gesunden Probanden 600 mg RDV als Einzeldosis über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht; dies entspricht dem 3-fachen der therapeutischen Startdosis von 200 mg. Über Übelkeit und/oder Erbrechen (Schweregrade 1–2) wurde bei 33 (55%) Probanden berichtet. Ein Proband (2%) hatte erhöhte Aspartat-Aminotransferase- und Alanin-Aminotransferase-Werte (Schweregrad 4), ohne dass der Bilirubin-Wert erhöht war.

*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 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 3-21: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

|                                        |                                   |
|----------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b> | -                                 |
| <b>Wichtige potenzielle Risiken</b>    | -                                 |
| <b>Fehlende Informationen</b>          | Sicherheit von schwangeren Frauen |

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

|                                   |                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sicherheitsbedenken</b>        | <b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>                                                                                                                                           |
| <b>Fehlende Informationen</b>     |                                                                                                                                                                                  |
| Sicherheit von schwangeren Frauen | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.6</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul> |

*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 gegebenenfalls 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Veklury® (Remdesivir). Stand der Information: Juni 2025.
- [2] Gilead. EU Risk Management Plan for Veklury (Remdesivir). 2025.



### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-23 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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.“</p> <p>(Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Patienten sind während und nach der Anwendung von Remdesivir klinisch angemessen auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen. Bei Anzeichen oder Symptomen einer klinisch bedeutsamen Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Remdesivir</p> | Ja                                                                                                                           |

| Nr.                                         | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             |                                     | unverzüglich beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.“<br>(Seite 2, Abschnitt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                              |
| 2.                                          | Überwachung der Nierenfunktion      | „Sofern klinisch angezeigt, sollte bei den Patienten vor Beginn und während der Behandlung mit Remdesivir die eGFR bestimmt werden. Die Sicherheitsdaten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz, die im Rahmen der Studie GS-US-540-5912 gemeldet wurden, waren mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Remdesivir vergleichbar. Es liegen jedoch nur begrenzt Sicherheitsdaten zu dieser Patientenpopulation vor. Daher sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der signifikant höheren Exposition gegenüber dem Metaboliten GS-441524 während der Behandlung mit Remdesivir engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).“<br>(Seite 2, Abschnitt 4.4) | Ja                                                                                                                           |
| eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                              |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben wurden der Fachinformation zu RDV vom Juni 2025 entnommen [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.*

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23 werden durch den EBM abgebildet.

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

EBM-Version: 2. Quartal 2025 ([www.kbv.de/html/ebm.php](http://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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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: Juni 2025.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

*Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

| Num-<br>mer                                                                                               | Studien-<br>titel | Name des<br>Studienre-<br>gisters/der<br>Studien-<br>ergebnis-<br>datenbank<br>und<br>Angabe<br>der Zitate <sup>a</sup> | Status | Bei<br>laufenden<br>Studien:<br>Datum<br>LPI/LPFV | Zulassungs-<br>studie<br>[ja/nein] | Quelle<br>SAS-<br>Auszug | Anzahl<br>der<br>Prüfungs-<br>teil-<br>nehmer<br>über alle<br>Prüf-<br>stellen | Anzahl<br>der<br>Prüfungs-<br>teil-<br>nehmer an<br>deutschen<br>Prüf-<br>stellen |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                                                         |                   |                                                                                                                         |        |                                                   |                                    |                          |                                                                                |                                                                                   |
| <b>Gesamt</b>                                                                                             |                   |                                                                                                                         |        |                                                   |                                    |                          |                                                                                |                                                                                   |
| <b>In Prozent (%)</b>                                                                                     |                   |                                                                                                                         |        |                                                   |                                    |                          |                                                                                |                                                                                   |
| <sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) |                   |                                                                                                                         |        |                                                   |                                    |                          |                                                                                |                                                                                   |

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.