



IQWiG-Berichte – Nr. 1404

Sotrovimab (COVID-19) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-56
Version: 1.0
Stand: 11.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sotrovimab (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.05.2022

Interne Auftragsnummer

A22-56

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Manfred Gogol, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Unfallchirurgie, Alterstraumazentrum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Kirsten Janke
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Sotrovimab, COVID-19, Nutzenbewertung, NCT04545060

Keywords

Sotrovimab, COVID-19, Benefit Assessment, NCT04545060

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	27
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	31
2.4.3 Ergebnisse	33
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	37
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	38
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	40
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	43
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	43
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	43
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	43
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	43
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	49
3.2.1 Behandlungsdauer	49
3.2.2 Verbrauch	50
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	51
3.2.6	Versorgungsanteile	51
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	52
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	52
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	53
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
5	Literatur	57
Anhang A	Suchstrategien.....	61
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	62
Anhang C	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Zusätzliche Sauerstoffgabe, Einsatz eines Beatmungsgeräts).....	64
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotrovimab.....	3
Tabelle 3: Sotrovimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotrovimab.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo.....	16
Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien bis Woche 24 ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	22
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	26
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	28
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	32
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	34
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sotrovimab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	39
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	40
Tabelle 16: Sotrovimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	44
Tabelle 18: Sotrovimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	52
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	53
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	54
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	62
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo.....	63
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (DAIDS ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	63
Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo	64

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
COVIMO	COVID-19-Impfquoten-Monitoring
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
FLU-PRO	Influenza Patient Reported Outcome
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
MAKV	Monoklonale-Antikörper-Verordnung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NYHA	New York Herz Assoziation
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SF-12	Short Form-12 Health Survey
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SOC	Systemorganklasse
STIKO	Ständige Impfkommission
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VOC	Variant of Concern
VOI	Variant of Interest
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sotrovimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.05.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sotrovimab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.05.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sotrovimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotrovimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 ^b , die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2 Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.
c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.
d. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.
e. Seit kurzer Zeit sind die intravenös zu applizierenden Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Remdesivir zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten

Gemäß Fachinformation weist Sotrovimab in vitro eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2)-Varianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf, die zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung zirkulieren. Die klinische Relevanz der reduzierten In-vitro-Neutralisation von Sotrovimab gegenüber diesen Varianten ist gemäß Fachinformation allerdings nicht bekannt.

Die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) beim Robert Koch-Institut (RKI) empfiehlt bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe die aktuelle epidemiologische Lage und die Neutralisationsaktivität gegen die einzelnen Virusvarianten zu berücksichtigen. Für die Virusvarianten Omikron BA.2, BA.4 und BA.5 gibt die Fachgruppe an, dass in vitro eine deutlich verringerte Neutralisationsaktivität von Sotrovimab vorliegt und geht von einer wahrscheinlich reduzierten Wirksamkeit gegenüber diesen Varianten aus.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VIR-7831-5001 / 214367 (nachfolgend als Studie COMET-ICE bezeichnet) herangezogen. Bei der Studie COMET-ICE handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie zur ambulanten Behandlung mit Sotrovimab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen, die entweder mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion(RT-PCR)-Test oder Antigentest ≤ 7 Tage vor dem Screening nachgewiesen wurde. Die Symptome mussten ≤ 5 Tage vor dem Studieneinschluss eingesetzt haben. Weiterhin mussten die COVID-19-Erkrankten mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 55 Jahre alt sein. Patientinnen und Patienten mit einer starken Immunsuppression oder einer immunsupprimierenden Therapie inklusive einer Krebsbehandlung waren von der Studie allerdings ausgeschlossen. In der Studie wurde ausschließlich die ambulante Behandlung mit Sotrovimab untersucht. Zudem wurden in der Studie COMET-ICE ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz gegen SARS-CoV-2 betrachtet.

Die Studie COMET-ICE umfasst mehrere Phasen: In die 1. Studienphase (Lead-In-Phase) wurden insgesamt 21 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 in den Interventions- und den Kontrollarm randomisiert. Nach den ersten 15 Tagen erfolgte die Beurteilung der UEs durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC). Anschließend wurde die 2. Studienphase (Expansionsphase) initiiert, in der weitere Patientinnen und Patienten rekrutiert wurden. Insgesamt wurden in der Studie über beide Phasen 1057 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Sotrovimab oder Placebo zufällig zugeteilt.

Sotrovimab wurde in der Studie COMET-ICE als einmalige intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation, wobei die Infusion über einen längeren Zeitraum verabreicht wurde.

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache oder Tod durch jegliche Ursache bis Tag 29. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Nachbeobachtung betrug gemäß Studienplanung endpunktspezifisch bis zu 24 Wochen.

Auf Empfehlung des IDMC wurde in der Expansionsphase die Rekrutierung neuer Patientinnen und Patienten auf Basis einer präspezifizierten Interimsanalyse beendet, da gemäß Studienplanung präspezifizierte Kriterien für den Nachweis der Wirksamkeit erfüllt waren. Alle bis zum Zeitpunkt dieser Analyse randomisierten eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden bis Woche 24 beobachtet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen. Einige der spezifischen therapeutischen Maßnahmen sind bei leicht bis moderat symptomatischer Erkrankung i. d. R. nicht erforderlich, sondern ggf. erst bei einem Fortschreiten der Erkrankung und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten.

Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie COMET-ICE stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zwar liegen gemäß Leitlinie auch Empfehlungen zu weiteren spezifischen antiviralen Substanzen für die Frühphase von COVID-19 bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor, die in der Studie nicht erlaubt waren bzw. nicht zum Einsatz kamen. Allerdings wird diesen Therapieoptionen gemäß Leitlinien lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Verlauf der Pandemie insbesondere mit der Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-CoV-2 durch Impfungen und vorangegangene Virusexpositionen sowie dem Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität stetig verändert. Dass spezifische antivirale Substanzen in der Studie COMET-ICE nicht erlaubt waren bzw. nicht zum Einsatz kamen, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher insgesamt ohne Konsequenz.

Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie bereits oben beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Impfung gegen SARS-CoV-2 aus der Studie COMET-ICE ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung aufgrund von Impfungen und ggf. vorangegangener Virusexposition bereits eine vollständige Immunisierung entsprechend der Definition der Ständigen Impfkommission (STIKO) auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen entsprechend der Definition der STIKO kann allerdings weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung bestehen. Gleiches gilt gemäß Angaben der Fachgruppe COVRIIN für Patientinnen und Patienten bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten, die kein ausreichendes Impfansprechen zeigen und daher nicht vollständig immunisiert sind, wurden in der Studie COMET-ICE nicht eingeschlossen. Ebenso nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf zur Folge haben. Ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie COMET-ICE auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist plausibel. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Darüber hinaus liegen in Modul 4 A des Dossiers keine Angaben zum Serostatus der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss vor. Aus dem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) liegen zwar Angaben zum Serostatus für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor, aus diesen geht jedoch nicht hervor, ob die vorangegangene Infektion symptomatisch verlief. Daher bleibt unklar, ob diese Patientinnen und Patienten mit Genesenen nach einer symptomatischen COVID-19, die im aktuellen Versorgungskontext einen Großteil der Population des vorliegenden Anwendungsgebiets darstellen, vergleichbar sind.

Laut Angaben in Modul 4 A lagen für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Informationen zur vorliegenden Virusvariante zu Studienbeginn und / oder während der Studie aus Sequenzierungen vor. Die Mehrheit der untersuchten Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen waren mit dem Wildtypvirus infiziert. Bei etwa 22 % der Patientinnen und Patienten wurde eine Variant of Concern (VOC) oder eine Variant of Interest (VOI) nachgewiesen, wobei die Alpha-Variante (B.1.1.7) und die Epsilon-Variante (B.1.427/B.1.429) die häufigsten waren. In Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und

Studienteilnehmerinnen weder die Delta- noch die Omikron-Variante nachgewiesen. Gemäß Fachinformation und der aktuellen Bewertung der Fachgruppe COVRIIN weist Sotrovimab eine verringerte In-vitro-Neutralisationsaktivität gegen die Omikron-Varianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf, die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung in Deutschland zirkulieren. In der Studie COMET-ICE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind. Auf Basis der Studie COMET-ICE sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt.

Zusammenfassend sind auf Basis der Studie COMET-ICE Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Zudem sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt.

Weitere Einschränkung der Studienpopulation

Gemäß Studienplanung sollten in die Studie COMET-ICE ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Allerdings kam es zu vereinzelten Protokollverletzungen, sodass auch wenige Jugendliche eingeschlossen wurden (2 Jugendliche im Interventionsarm und 4 im Kontrollarm). Eine Aussage zum Zusatznutzen ist auf Grundlage der vorliegenden Daten dennoch ausschließlich für Erwachsene mit COVID-19 möglich.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMET-ICE als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs als niedrig eingestuft. Die Auswertungen zu den SUEs und schweren UEs berücksichtigen zwar nicht die Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden. Aufgrund der breitgefächerten COVID-19-Symptomatik ist jedoch naheliegend, dass weitere Ereignisse enthalten sind, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können. Für die Endpunkte zu infusionsbedingten Reaktionen (operationalisiert über UEs und SUEs) ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Wie bereits beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie COMET-ICE eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz

Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie COMET-ICE können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sotrovimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Morbidität

Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19

Für den Endpunkt Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sotrovimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19

Für den Endpunkt Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache

Für den Endpunkt Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sotrovimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-12, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und infusionsbedingte Reaktionen (UEs)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und infusionsbedingte Reaktionen (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs und infusionsbedingte Reaktionen (SUEs)

Es traten jeweils keine Ereignisse in den Endpunkten Abbruch wegen UEs und infusionsbedingte Reaktionen (SUEs) auf. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sotrovimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Wie beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

Zudem bezieht sich die Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. Gemäß Fachinformation weist Sotrovimab *in vitro* eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den SARS-CoV-2-Varianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf. Es bleibt unklar, ob die in der Studie COMET-ICE beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind.

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, liegen keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab somit nicht belegt.

In der Gesamtschau zeigen sich für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, ausschließlich positive Effekte von Sotrovimab im

Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für den Endpunkt Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sotrovimab.

Tabelle 3: Sotrovimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 ^b , die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben ^{c, d}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{e, f}	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre: ▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^g
		Patientinnen und Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahre: ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2 Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom Anwendungsgebiet nicht umfasst.</p> <p>e. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>f. Seit kurzer Zeit sind die intravenös zu applizierenden Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Remdesivir zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>g. Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. Gemäß Fachinformation weist Sotrovimab in vitro eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den SARS-CoV-2-Varianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf. Es bleibt unklar, ob die in der Studie COMET-ICE beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sotrovimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotrovimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 ^b , die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2 Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>e. Seit kurzer Zeit sind die intravenös zu applizierenden Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Remdesivir zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten

Gemäß Fachinformation [3] weist Sotrovimab in vitro eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2)-Varianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf, die zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung zirkulieren [4]. Die klinische Relevanz der reduzierten In-vitro-Neutralisation von Sotrovimab gegenüber diesen Varianten ist gemäß Fachinformation allerdings nicht bekannt.

Die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) beim Robert Koch-Institut (RKI) empfiehlt bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe die aktuelle epidemiologische Lage und die Neutralisationsaktivität gegen die einzelnen Virusvarianten zu berücksichtigen. Für die Virusvarianten Omikron BA.2, BA.4 und BA.5 gibt die Fachgruppe an, dass in vitro eine deutlich verringerte Neutralisationsaktivität von Sotrovimab vorliegt und geht von einer wahrscheinlich reduzierten Wirksamkeit gegenüber diesen Varianten aus [5,6].

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sotrovimab (Stand zum 17.02.2022)
- bibliografische Recherche zu Sotrovimab (letzte Suche am 17.02.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sotrovimab (letzte Suche am 17.02.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sotrovimab (letzte Suche am 17.02.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sotrovimab (letzte Suche am 30.05.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
VIR-7831-5001 / 214367 (COMET-ICE ^d)	ja	ja	nein	ja [7-9]	ja [10,11]	ja [12,13]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VIR-7831-5001 / 214367 (nachfolgend als Studie COMET-ICE bezeichnet) herangezogen. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COMET-ICE	RCT ^b , doppelblind, parallel	nicht hospitalisierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit bestätigter COVID-19 ^c <ul style="list-style-type: none"> ▫ mit ≥ 1 präexistierenden Risikofaktor^d oder ▫ ≥ 55 Jahre unabhängig vom Risikofaktor ▪ ≥ 1 COVID-19-Symptom^e ≤ 5 Tage vor Randomisierung ▪ Sauerstoffsättigung ≥ 94 % bei Raumluft ▪ ohne Notwendigkeit einer Hospitalisierung in den ersten 24 h nach Randomisierung 	Sotrovimab (N = 528) Placebo (N = 529) ^f	Screening: ≤ 1 Tag Behandlung: 1 Tag Beobachtung ^g : bis zu 24 Wochen	57 Zentren in: Brasilien, Kanada, Peru, Spanien, USA 08/2020–09/2021 ^h Datenschnitte: ▪ 1. Datenschnitt: 04.03.2021 (Interimsanalyse) ⁱ ▪ 2. Datenschnitt: 27.04.2021 (primäre Auswertung) ^j ▪ 3. Datenschnitt: 04.02.2022 (finale Sicherheitsauswertung) ^k	primär: kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung für > 24 h oder Tod aufgrund jeglicher Ursache bis Tag 29 sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Studie umfasst mehrere Phasen: eine Lead-in-Phase zur Erstanwendung am Menschen, die an 21 Patientinnen und Patienten untersucht wurde, und eine Expansionsphase, in der weitere Patientinnen und Patienten rekrutiert wurden. Gemäß Studienplanung wurden Patientinnen und Patienten aus der Lead-in-Phase in den Auswertungen zur Expansionsphase berücksichtigt.</p> <p>c. Die SARS-CoV-2-Infektion musste ≤ 7 Tage vor dem Screening entweder durch einen Nukleinsäure-Nachweis (z. B. RT-PCR) oder einen Antigentest bestätigt werden. Patientinnen und Patienten mit einem negativen Test vor dem Screening, die beim Screening erneut getestet wurden und positiv auf SARS-CoV-2 waren, konnten eingeschlossen werden, solange sie für ≤ 5 Tage Symptome aufwiesen.</p> <p>d. Risikofaktoren waren medikationspflichtiger Diabetes mellitus, Adipositas (ab Amendment 1 BMI > 35 kg/m², ursprünglich > 30 kg/m²), chronische Nierenerkrankung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder höher), COPD oder moderates bis schweres Asthma.</p> <p>e. z. B. Fieber, Schüttelfrost, Husten, Halsschmerzen, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Veränderung des Geruchs- oder Geschmackssinns, Erbrechen, Diarrhö, Kurzatmigkeit bei Anstrengung</p> <p>f. 1 Person im Placeboarm erhielt Sotrovimab. Diese Person wurde für die Analysen zu Nutzenendpunkten dem Placeboarm und für die Analysen zu UEs dem Sotrovimab-Arm zugeordnet.</p> <p>g. Angegeben ist die maximale Beobachtungsdauer. Die Erhebung von COVID-19-bedingten Symptomen mittels FLU-PRO Plus und UEs erfolgte bis Woche 12, SUEs wurden bis Woche 24 erhoben. Weitere Endpunkte wurden mindestens 28 Tage nach Gabe der Studienmedikation beobachtet.</p> <p>h. Zeitpunkt der letzten Visite der letzten Patientin / des letzten Patienten</p> <p>i. präspezifizierte Interimsanalyse, wenn bei 41 % der geplanten Patientinnen und Patienten die Visite zu Tag 29 durchgeführt wurde; Nach Empfehlung des IDMC wurde die Rekrutierung neuer Patientinnen und Patienten beendet, da gemäß Studienplanung präspezifizierte Kriterien für den Nachweis der Wirksamkeit erfüllt waren. Alle bis zum Zeitpunkt dieser Analyse randomisierten Patientinnen und Patienten wurden bis Woche 24 oder ihrem vorzeitigen Ausscheiden beobachtet.</p> <p>j. Datenschnitt, zu dem alle randomisierten Patientinnen und Patienten bis Tag 29 beobachtet wurden.</p> <p>k. Datenschnitt, zu dem alle randomisierten Patientinnen und Patienten bis Woche 24 beobachtet wurden.</p>					
<p>BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FLU-PRO Plus: Influenza Patient-Reported Outcome Questionnaire Plus; IDMC: unabhängiges Datenüberwachungskomitee; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Herz Assoziation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
COMET-ICE	Sotrovimab i. v. 500 mg, 1-malig an Tag 1 ^a	Placebo i. v., 1-malig an Tag 1
	Dosisanpassungen waren bei der Einmalgabe nicht erlaubt. Abbruch der Behandlung bei lebensbedrohlichen infusionsbedingten systemischen Reaktionen ^b .	
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Impfungen aller Art bis zu 48 h vor und 4 Wochen nach der Gabe der Studienmedikation ▪ zugelassene oder in Prüfung befindliche SARS-CoV-2-Impfstoffe^c ▪ Hydroxychloroquin oder Chloroquin während der Studie ▪ Rekonvaleszentenplasma von COVID-19-Patientinnen und Patienten oder monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV-2 < 3 Monate vor Studienbeginn und während der Studie 	
<p>a. als Infusion verabreicht über 1 Stunde; bei Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen (Grad 2) wurde die Infusion unterbrochen und mit einer geringeren Geschwindigkeit fortgeführt sowie ggf. symptomatisch behandelt.</p> <p>b. inklusive schwere allergische Reaktionen oder Hypersensitivitätsreaktionen oder schweres Zytokinfreisetzungssyndrom</p> <p>c. Eine Impfung gegen SARS-CoV-2 war ab 4 Wochen nach Gabe der Studienmedikation erlaubt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

Bei der Studie COMET-ICE handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie zur ambulanten Behandlung mit Sotrovimab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen, die entweder mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion(RT-PCR)-Test oder Antigentest ≤ 7 Tage vor dem Screening nachgewiesen wurde. Die Symptome mussten ≤ 5 Tage vor dem Studieneinschluss eingesetzt haben. Weiterhin mussten die COVID-19-Erkrankten mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 55 Jahre alt sein. Patientinnen und Patienten mit einer starken Immunsuppression oder einer immunsupprimierenden Therapie inklusive einer Krebsbehandlung waren von der Studie allerdings ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses benötigten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Sauerstoffsättigung ≥ 94 % bei Raumluft), und es war keine Notwendigkeit einer Hospitalisierung in den ersten 24 h nach Randomisierung absehbar. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hospitalisierte Patientinnen und Patienten waren aus der Studie ausgeschlossen. Dementsprechend wurde in der Studie ausschließlich die ambulante Behandlung mit Sotrovimab untersucht. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, aus der Studie ausgeschlossen. Demzufolge wurden in der Studie COMET-ICE ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz betrachtet.

In der Studie COMET-ICE wurde zunächst die Erstanwendung von Sotrovimab am Menschen untersucht. Daher umfasst die Studie mehrere Phasen: In die 1. Studienphase (Lead-In-Phase) wurden insgesamt 21 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und stratifiziert nach Alter und Dauer der COVID-19-Symptome in einem Verhältnis von 1:1 in den Interventions- und den Kontrollarm randomisiert. Nach den ersten 15 Tagen erfolgte die Beurteilung der UEs durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC). Anschließend wurde die 2. Studienphase (Expansionsphase) initiiert, in der weitere Patientinnen und Patienten rekrutiert wurden. Gemäß Studienplanung wurden Patientinnen und Patienten der Lead-in-Phase in den Auswertungen zur Expansionsphase berücksichtigt.

Insgesamt wurden in der Studie 1057 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Sotrovimab (N = 528) oder Placebo (N = 529) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte während der Expansionsphase stratifiziert nach Alter, Dauer der COVID-19-Symptome und Region.

Sotrovimab wurde in der Studie COMET-ICE als einmalige intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [3], wobei die Infusion im Gegensatz zur Vorgabe der Fachinformation von 30 Minuten in der Studie über 1 Stunde verabreicht wurde.

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache oder Tod durch jegliche Ursache bis Tag 29. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Nachbeobachtung betrug gemäß Studienplanung endpunktspezifisch bis zu 24 Wochen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wurden bis Woche 24, unerwünschte Ereignisse (UEs) bis Woche 12 beobachtet. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte geht die geplante Nachbeobachtung aus den Studienunterlagen nicht hervor. Gemäß statistischem Analyseplan waren für die Endpunkte Gesamtmortalität und Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache Auswertungen bis zu Tag 90 vorgesehen, für die Endpunkte Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 und Hospitalisierung aufgrund von nicht respiratorischen Komplikationen von COVID-19 Auswertungen zu Tag 29. Diese Auswertungen legt der pU im Dossier vor.

Gemäß Studienprotokoll wurde eine Interimsanalyse durchgeführt, als etwa 41 % der geplanten 1360 Patientinnen und Patienten (N = 583) für den primären Endpunkt bis Tag 29 beobachtet wurden. Auf Empfehlung des IDMC wurde die Rekrutierung neuer Patientinnen und Patienten auf Basis dieser Analyse beendet, da gemäß Studienplanung präspezifizierte Kriterien für den Nachweis der Wirksamkeit erfüllt waren. Alle bis zum Zeitpunkt dieser Analyse randomisierten eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 1057) wurden bis Woche 24 beobachtet. Der pU legt im Dossier Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor, die nach dem 1. Datenschnitt zur

Interimsanalyse erstellt wurden. Der 2. Datenschnitt vom 27.04.2021 umfasst die Beobachtungen aller randomisierten Patientinnen und Patienten bis Tag 29 und der 3. finale Datenschnitt vom 04.02.2022 die Beobachtungen bis Woche 24. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden endpunktspezifisch Analysen zum 2. und / oder 3. Datenschnitt herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen. Einige der spezifischen therapeutischen Maßnahmen sind bei leicht bis moderat symptomatischer Erkrankung i. d. R. nicht erforderlich, sondern ggf. erst bei einem Fortschreiten der Erkrankung und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten.

Gemäß der aktuellen Bewertung der Fachgruppe COVRIIN beim RKI (Stand 05.07.2022) stehen neben Sotrovimab die Virostatika Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir und Remdesivir sowie die Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab als antivirale Therapie in der Frühphase von COVID-19 bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zur Verfügung [6]. Für Molnupiravir und Tixagevimab/Cilgavimab liegt zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung jeweils keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor. Die Empfehlungen der Fachgruppe COVRIIN decken sich dabei im Wesentlichen mit den Empfehlungen der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung aktuellen Leitlinien (S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 [Stand 28.02.2022] und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) [Stand 04.02.2022] [14,15]). In den Leitlinien wird diesen Substanzen allerdings lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Dies wird vor allem durch das Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität und der gesteigerten Immunkompetenz der Bevölkerung begründet, welche durch Impfung sowie vorangegangene Virusexposition gefördert wird. Insgesamt ist das aktuelle Risiko wegen einer SARS-CoV-2-Infektion eine stationäre oder ambulante Therapie zu benötigen, längerfristige Einschränkungen der Lebensqualität zu erfahren oder zu versterben gemäß Angaben in der S3-Leitlinie daher nur schwer quantifizierbar [14]. Die Auswahl der geeigneten Therapie sollte gemäß Leitlinien als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von individuellem Risikoprofil, Immunisierungsstatus, Komorbiditäten, Verfügbarkeit und Kontraindikationen erfolgen. Dies spiegelt sich auch in der Bewertung der Fachgruppe COVRIIN mit aktuellerem Stand (05.07.2022) wider, die neben dem Immunisierungsstatus bei den Vorschlägen für die Auswahl der antiviralen Therapie auch die Neutralisationsaktivität gegen die derzeit vorherrschenden Virusvarianten mit einfließen lässt [5,6].

Verabreichte Begleittherapien in der Studie COMET-ICE

In der Studie COMET-ICE war der Einsatz von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma und monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 nicht erlaubt. Einige der monoklonalen Antikörper bzw. antiviralen Wirkstoffe zur Behandlung von COVID-19 standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung zudem noch nicht zur Verfügung. Außerdem war der Einsatz von Hydroxychloroquin oder Chloroquin nicht gestattet. Darüber hinaus gab es keine weiteren Einschränkungen oder spezifischen Vorgaben für die Begleitbehandlung im Interventions- sowie Kontrollarm und die COVID-19-Therapie sollte gemäß lokalen Standards erfolgen.

Angaben zu den Begleittherapien, die ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm erhielten, sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien bis Woche 24 ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)	
	Sotrovimab N = 528	Placebo N = 529
COMET-ICE		
Gesamt	476 (90)	468 (88)
Paracetamol	144 (27)	157 (30)
Metformin	100 (19)	98 (19)
Ascorbinsäure	92 (17)	104 (20)
Lisinopril	81 (15)	70 (13)
Salbutamol	66 (13)	81 (15)
Acetylsalicylsäure	58 (11)	71 (13)
Zink	57 (11)	56 (11)
Vitamin D NOS	60 (11)	52 (10)
Atorvastatin	53 (10)	47 (9)
Hydrochlorothiazid	52 (10)	46 (9)
Ibuprofen	47 (9)	46 (9)
Azithromycin	45 (9)	42 (8)
Losartan	44 (8)	53 (10)
Amlodipin	36 (7)	40 (8)
Omeprazol	34 (6)	47 (9)
Budesonid	32 (6)	47 (9)
Guaifenesin	30 (6)	37 (7)
Levothyroxin	29 (5)	23 (4)
Dexamethason	27 (5)	36 (7)
Formoterolfumarat	25 (5)	35 (7)
Colecalciferol	22 (4)	46 (9)
Montelukast	22 (4)	34 (6)
Tozinameran (BNT162b2)	21 (4)	28 (5)
Metoprolol	17 (3)	24 (5)
Pantoprazol	13 (2)	24 (5)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NOS: Not otherwise specified; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie COMET-ICE insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Diese wurden in beiden Studienarmen etwa gleich häufig verabreicht. Spezifische therapeutische Maßnahmen, wie z. B. Dexamethason wurden im Studienverlauf nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Diese Therapien werden allerdings auch erst in späteren Phasen der Erkrankung empfohlen. Monoklonale Antikörper und andere antivirale Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 wurden während der Studie nicht eingesetzt. Weitere in der Studie häufig

eingesetzte Begleittherapien spiegeln die Grunderkrankungen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf wider.

Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie COMET-ICE stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zwar liegen gemäß Leitlinie auch Empfehlungen zu weiteren spezifischen antiviralen Substanzen für die Frühphase von COVID-19 bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor, die in der Studie nicht erlaubt waren bzw. nicht zum Einsatz kamen. Allerdings wird diesen Therapieoptionen, wie oben beschrieben, gemäß Leitlinien lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Verlauf der Pandemie insbesondere mit der Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-CoV-2 durch Impfungen und vorangegangene Virusexpositionen sowie dem Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität stetig verändert. Dass spezifische antivirale Substanzen in der Studie COMET-ICE nicht erlaubt waren bzw. nicht zum Einsatz kamen, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher insgesamt ohne Konsequenz.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sotrovimab N ^a = 528	Placebo N ^a = 529
COMET-ICE		
Alter [Jahre], MW (SD)	52 (15)	53 (15)
Alter [Jahre], n (%)		
≤ 70 Jahre	472 (89)	473 (89)
> 70 Jahre	56 (11)	56 (11)
Geschlecht [w / m], %	57 / 43	52 / 48
Region, n (%)		
Europa	14 (3)	15 (3)
Nordamerika	503 (95)	502 (95)
Südamerika	11 (2)	12 (2)
Gewicht [kg], MW (SD)	89,5 (21,5)	90,1 (21,3)
SARS-CoV-2 Viruslast zu Studienbeginn, n (%) ^{b, c}		
nicht detektierbar	64 (14)	63 (13)
< 2228 Kopien/ml	34 (7)	33 (7)
≤ 10 ⁵ Kopien/ml	72 (15)	84 (17)
> 10 ⁵ – ≤ 10 ⁶ Kopien/ml	64 (14)	58 (12)
> 10 ⁶ – ≤ 10 ⁷ Kopien/ml	74 (16)	60 (12)
> 10 ⁷ Kopien/ml	159 (34)	183 (38)
Symptombdauer vor Behandlungsbeginn [Tage]		
≤ 3	314 (59)	310 (59)
4 – 5	213 (40)	219 (41)
> 5	1 (< 1)	0 (0)
Risikofaktoren für die COVID-19 Progression, n (%)		
Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²)	330 (63)	341 (64)
Alter ≥ 55 Jahre	243 (46)	256 (48)
behandlungspflichtiger Diabetes	119 (23)	109 (21)
mittelschweres bis schweres Asthma	90 (17)	88 (17)
COPD	34 (6)	27 (5)
chronische Nierenerkrankung	5 (1)	8 (2)
kongestive Herzinsuffizienz	4 (1)	3 (1)
Anzahl Risikofaktoren für die COVID-19 Progression, n (%)		
0	3 (1)	3 (1)
1	290 (55)	304 (57)
2	178 (34)	153 (29)
3	50 (9)	55 (10)
> 3	7 (1)	14 (3)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^d	30 (5,7 ^e)	36 (6,8 ^e)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sotrovimab N ^a = 528	Placebo N ^a = 529
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Viruslast in nasalen Sekreten, Interventionsarm: N = 467 und im Kontrollarm N = 481 c. Zentraler nasopharyngealer Abstrich. Vor dem Logarithmieren wurden Werte unterhalb der Nachweisgrenze (LLD = 1493 Kopien/ml) durch 0.5*LLD und detektierbare Werte unterhalb der Quantifizierungsgrenze (LLQ = 2228 Kopien/ml) durch LLQ-0.5*(LLQ-LLD) ersetzt. Prozentangaben basieren auf der Anzahl der vorliegenden Werte. d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Patientenwunsch (3,2 % vs. 4,2 %) und Lost-to Follow-up (1,9 % vs. 2,5 %) e. eigene Berechnung BMI: Body-Mass-Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; k. A.: keine Angabe; LLD: untere Nachweisgrenze; LLQ: untere Quantifizierungsgrenze; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 53 Jahre alt. Der Anteil an Frauen war mit etwa 55 % etwas höher als der Anteil an Männern. Bei etwa 60 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen lagen Symptome ≤ 3 Tage vor Studienbeginn vor. Die häufigsten Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf waren Übergewicht (64 %), Alter (47 %) und behandlungspflichtiger Diabetes mellitus (22 %). Etwa 56 % der Patientinnen und Patienten wies 1 Risikofaktor und weitere 43 % ≥ 2 Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf. Die Durchführung der Studie erfolgte maßgeblich in Studienzentren der USA mit etwa 95 % Patientinnen und Patienten aus Nordamerika.

Die Diagnose der SARS-CoV-2-Infektion konnte gemäß Einschlusskriterien der Studie entweder mittels RT-PCR oder Antigen-Test erfolgen. Bei 85 % der Patientinnen und Patienten erfolgte die Diagnose mittels RT-PCR und bei 15 % mittels Antigen-Tests. Insbesondere wenn sich therapeutische Konsequenzen ableiten, sollte idealerweise eine Bestätigung der Infektion mittels PCR-Test erfolgen. Allerdings ist laut der DEGAM bei erschöpften PCR-Testkapazitäten ein Therapiebeginn auf der Basis von Symptomen und positivem Antigen-Schnelltest ebenfalls möglich [15].

Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie bereits oben beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 aus der Studie COMET-ICE ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung aufgrund von Impfungen und ggf. vorangegangener Virusexposition bereits eine vollständige Immunisierung

entsprechend der Definition der Ständigen Impfkommission (STIKO) [16] auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen entsprechend der Definition der STIKO [16] kann allerdings weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung bestehen. Gleiches gilt gemäß Angaben der Fachgruppe COVRIIN für Patientinnen und Patienten bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen [6]. Patientinnen und Patienten, die kein ausreichendes Impfansprechen zeigen und daher nicht vollständig immunisiert sind, wurden in der Studie COMET-ICE nicht eingeschlossen. Ebenso nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf zur Folge haben. Ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie COMET-ICE auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist plausibel. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Darüber hinaus liegen in Modul 4 A des Dossiers keine Angaben zum Serostatus der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss vor. Aus dem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [13] geht hervor, dass für 470 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 472 im Kontrollarm der Serostatus bestimmt wurde. Von diesen wiesen 105 (22 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 97 (21 %) im Kontrollarm einen positiven Serostatus auf. Für diese Patientinnen und Patienten geht aus den vorliegenden Angaben nicht hervor, ob die vorangegangene Infektion symptomatisch verlief. Daher bleibt unklar, ob diese Patientinnen und Patienten mit Genesenen nach einer symptomatischen COVID-19, die im aktuellen Versorgungskontext einen Großteil der Population des vorliegenden Anwendungsgebiets darstellen, vergleichbar sind.

Laut Angaben in Modul 4 A lagen für 338 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 358 im Kontrollarm der Studie Informationen zur vorliegenden Virusvariante zu Studienbeginn und/ oder während der Studie aus Sequenzierungen vor. Die Mehrheit der untersuchten Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen waren mit dem Wildtypvirus infiziert. Bei 22 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 21 % im Kontrollarm wurde eine Variant of Concern (VOC) oder eine Variant of Interest (VOI) nachgewiesen. Unter diesen waren die Alpha-Variante (B.1.1.7) (10,4 % im Interventionsarm vs. 8,7 % im Kontrollarm) und die Epsilon-Variante (B.1.427/B.1.429) (4,7 % im Interventionsarm vs. 6,2 % im Kontrollarm) die häufigsten. In Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie wurde bei den untersuchten

Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen weder die Delta- noch die Omikron-Variante nachgewiesen. Gemäß Fachinformation [3] weist Sotrovimab eine verringerte In-vitro-Neutralisationsaktivität gegen die Omikron-Varianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf, die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung in Deutschland zirkulieren [4]. In der Studie COMET-ICE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind. Auf Basis der Studie COMET-ICE sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt.

Zusammenfassend sind auf Basis der Studie COMET-ICE Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Zudem sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt.

Weitere Einschränkung der Studienpopulation

Gemäß Studienplanung sollten in die Studie COMET-ICE ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Allerdings kam es zu vereinzelten Protokollverletzungen, sodass auch wenige Jugendliche eingeschlossen wurden (2 Jugendliche im Interventionsarm und 4 im Kontrollarm). Eine Aussage zum Zusatznutzen ist auf Grundlage der vorliegenden Daten dennoch ausschließlich für Erwachsene mit COVID-19 möglich.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
COMET-ICE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMET-ICE als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie COMET-ICE auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an. Er begründet dies mit der Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit den im deutschen Versorgungskontext vom RKI definierten Risikogruppen für schwere Verläufe wie unter anderem ältere Personen, (stark) adipöse Menschen oder Personen mit bestimmten Vorerkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, der Lunge oder Nieren oder mit Diabetes mellitus.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte führt der pU aus, dass die Intervention in der eingeschlossenen Studie der zugelassenen Therapie entspreche und die Studienpopulation durch das Anwendungsgebiet abgedeckt sei. In der Gesamtschau geht der pU somit von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse aller vorgelegten Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Unterschiede zwischen der Studienpopulation und der Population im aktuellen deutschen Versorgungskontext bez. des Immunisierungsstatus und den zu den unterschiedlichen Pandemiezeitpunkten vorherrschenden Virusvarianten thematisiert der pU im Rahmen seiner Diskussion zur Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht. In Modul 3 A des Dossiers gibt der pU an, dass durch eine steigende Impfquote von einer sich reduzierenden Anzahl an Patientinnen und Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine schwere COVID-19 Verlaufsform aufweisen und somit für Sotrovimab geeignet sind, ausgegangen werden kann. In Modul 2 des Dossiers führt der pU unter Bezug auf eine Untersuchung von Cathcart et al. [17] aus, dass aktuelle In-vitro-Daten aus Pseudo- und Lebendvirusuntersuchungen eine erhaltene Wirksamkeit von Sotrovimab gegenüber einer Vielzahl von Virusvarianten zeigen, unter anderem der Omikron-Subvariante BA.1. Lediglich für die Omikron-Variante BA.2 liege auf Basis dieser Untersuchung eine etwas reduzierte Wirksamkeit vor.

Die insgesamt eingeschränkte Übertragbarkeit auf die aktuelle Pandemiesituation in Deutschland ist im vorangegangenen Abschnitt detailliert erläutert.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19
 - Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19
 - Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand Short Form-12 Health Survey (SF-12)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome [DAIDS]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität ^a	Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 ^b	Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 ^c	Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12)	SUEs ^d	Schwere UEs ^{d, e}	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen (UEs)	Infusionsbedingte Reaktionen (SUEs)	Spezifische UEs
COMET-ICE	ja	ja	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^g
<p>a. Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 90</p> <p>b. Eine schwere respiratorische COVID-19 wurde durch den Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff entweder über eine Nasenkanüle, eine Gesichtsmaske, High-Flow-Sauerstoffgeräte oder eine nicht invasive Beatmung definiert. Eine kritische respiratorische COVID-19 lag vor, wenn eine invasive mechanische Beatmung oder ECMO benötigt wurde.</p> <p>c. Ein Krankenhausaufenthalt wurde als nicht durch respiratorische Komplikationen bedingt definiert, wenn zu keinem Zeitpunkt während des stationären Aufenthalts eine Sauerstoffzufuhr erfolgte. Als primäre Ursache kamen kardiale, renale, neurologische und hämatologische Ereignisse infrage.</p> <p>d. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden (definiert als PT akutes Lungenödem, PT akutes Atemnotsyndrom, PT Hypoxie, PT nicht kardiogenes Lungenödem, PT Lungenstauung, PT Lungenödem, PT respiratorische Insuffizienz, PT akute Lungenschädigung, PT pulmonales Negativdruck-Ödem, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT SARS-CoV-2-Sepsis, PT SARS-CoV-2 Virämie, PT Ageusie, PT Anosmie, PT Arthralgie, PT Schüttelfrost, PT Husten, PT Diarrhö, PT Dyspnoe, PT Ermüdung, PT Kopfschmerzen, PT Hypogeusia, PT Unwohlsein, PT Myalgie, PT Fieber, PT Rhinorrhoe, PT Erbrechen, PT Hyposmie, PT Schmerzen im Oropharynx, PT Leiden)</p> <p>e. Schwere UEs sind operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3.</p> <p>f. keine verwertbaren Daten vorhanden (zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text)</p> <p>g. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs identifiziert.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SF-12: Short Form-12 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

Morbidität

Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 / Hospitalisierung beliebiger Dauer bzw. > 24 h aufgrund jeglicher Ursache

Im Dossier legt der pU verschiedene Auswertungen zur Hospitalisierung vor, denen jeweils eine unterschiedliche Dauer der Hospitalisierung zugrunde liegt. Zudem legt der pU je nach Art

und Dauer der Hospitalisierung Analysen vor, die unterschiedliche Auswertungszeiträume umfassen. Folgende Auswertungen zur Hospitalisierung liegen im Dossier vor:

- Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 (Tag 29)
- Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache (Tag 29 und Tag 90)
- Hospitalisierung > 24 h aufgrund jeglicher Ursache (Tag 29)

Aus diesen Auswertungen geht hervor, dass bei einem Großteil der in der Studie aufgetretenen Hospitalisierungen das zeitliche Mindestkriterium von > 24 h erfüllt war. Zudem wird deutlich, dass zwischen Tag 29 und Tag 90 wenige Patientinnen und Patienten mit Ereignis zusätzlich erfasst wurden.

Bezüglich der Operationalisierung geht aus den Studienunterlagen hervor, dass die Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 primär bei kardialen, renalen, neurologischen oder hämatologischen Ereignissen erfolgte. Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf eine schwere und / oder kritische respiratorische COVID-19 entwickelten und ggf. aus diesem Grund hospitalisiert wurden, wurden gemäß Studienplanung mittels eines separaten Endpunkts erfasst. Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 liegen in den Studienunterlagen und Modul 4 A des Dossiers nicht vor. Es wird davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung nach Ermessen des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin erfolgte.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird neben dem Endpunkt Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 die Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 herangezogen, um Ereignisse abzubilden, die eine Progression der Erkrankung zu einem schweren Verlauf darstellen. Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer bzw. einer Mindestdauer > 24 h aufgrund jeglicher Ursache werden ergänzend dargestellt.

Weitere Endpunkte zur Morbidität

Neben Auswertungen zur Hospitalisierung legt der pU im Dossier Auswertungen zu weiteren Endpunkten vor, die aus seiner Sicht die Progression der Erkrankung abbilden, wie den Besuch einer Notaufnahme, die Aufnahme auf eine Intensivstation, den Einsatz eines Beatmungsgeräts oder die zusätzliche Sauerstoffgabe. Auch zu diesen Endpunkten liegen jeweils Auswertungen zu Tag 29 und / oder Tag 90 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird als weiterer Morbiditätsendpunkt die Aufnahme auf eine Intensivstation zu Tag 29 herangezogen, da diese eine weitere Krankheitsprogression darstellt. Auf eine ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Aufnahme auf die Intensivstation zu Tag 90 wird verzichtet, da die Ergebnisse zu Tag 29 und Tag 90 identisch sind.

Für die weiteren vom pU vorgelegten Endpunkte wird davon ausgegangen, dass die erfassten Ereignisse bereits über die Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 bzw. die Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 erfasst werden. Da für diese Endpunkte jedoch lediglich Auswertungen zu Tag 29 vorliegen, werden die Ergebnisse zu den Endpunkten Einsatz eines Beatmungsgeräts und zusätzliche Sauerstoffgabe zu Tag 90 ergänzend in Anhang C dargestellt. Diese Ergebnisse sind mit den Ergebnissen der für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte vergleichbar.

Patientenberichtete Endpunkte der Kategorie Morbidität

Die Symptomatik wurde in der Studie COMET-ICE mittels COVID-19-adaptiertem Influenza Patient Reported Outcome (FLU-PRO)-Plus-Fragebogen erfasst. Darüber hinaus wurde in der Studie der Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) eingesetzt. Der FLU-PRO-Plus-Fragebogen sollte gemäß Studienplanung von den Patientinnen und Patienten von Tag 1 bis 21 täglich sowie an Tag 29 und anschließend zu Woche 8 und 12 ausgefüllt werden. Für den WPAI waren Erhebungen an Tag 1, 15 und 29 sowie zwischen Woche 8 und 24 monatlich vorgesehen. Der pU legt im Dossier zu den beiden Instrumenten jeweils stetige Auswertungen zu unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten vor sowie für den FLU-PRO-Plus-Fragebogen zusätzlich auch Responderanalysen und Ereigniszeitanalysen zum Ansprechen bzw. zur anhaltenden (≥ 48 h) Symptomlinderung.

Aus dem Dossier geht jedoch hervor, dass die Rückläufe für beide Instrumente im Studienverlauf bereits früh stark abgenommen haben. Für den FLU-PRO-Plus lag der Anteil der für die Auswertungen verfügbaren Fragebogen bereits zu Tag 7 bei etwa 57 %. Zu Tag 21 lagen die Rücklaufquoten bei etwa 50 %. Für den WPAI lagen bereits zu Studienbeginn Fragebogen zu lediglich 36 % der Patientinnen und Patienten vor. Eine Begründung für die niedrigen Rücklaufquoten legt der pU im Dossier nicht vor. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum FLU-PRO-Plus und zum WPAI sind damit unabhängig von der Validität der Instrumente in der vorliegenden Indikation für die Nutzenbewertung aufgrund der geringen Rückläufe nicht verwertbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-12

In der Studie COMET-ICE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 Hybrid erhoben. Aus dem Dossier geht hervor, dass es sich um das Instrument SF-12 erweitert um die Short Form-36 Health Survey (SF-36) Domänen Vitalität und körperliche Rollenfunktion handelt. Der pU legt im Dossier weder den Fragebogen SF-12 Hybrid vor, noch macht er Angaben zur Validität des Instruments. Auf Basis der vorliegenden Angaben wird jedoch davon ausgegangen, dass in der Studie als SF-12 Hybrid eine validierte Version des SF-12 mit einer entsprechenden Erweiterung eingesetzt wurde. Unabhängig von der Validität der Erweiterung wären unter diesen Voraussetzungen grundsätzlich Auswertungen zum SF-12 möglich, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant wären.

Allerdings geht aus dem Dossier hervor, dass für den SF-12 Hybrid in der Studie sehr geringe Rückläufe vorlagen, die im Studienverlauf bereits früh stark abgenommen haben. Die Erhebung des SF-12 Hybrid war gemäß Studienplanung an den Tagen 1, 15 und 29 und ab Woche 8 bis Woche 24 monatlich vorgesehen. Zu Studienbeginn lagen für etwa 75 % der Patientinnen und Patienten Erhebungen vor, während an Tag 15 lediglich für etwa 47 % Daten erhoben wurden und zu Woche 24 für etwa 35 %. Die vom pU vorgelegten Auswertungen für den SF-12 Hybrid sind damit unabhängig von der Validität des Fragebogens für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Zusätzlich legt der pU für den SF-12 Hybrid auch Responderanalysen vor, für die er fehlende Werte als Non-Responder ersetzt hat. Dies betrifft zu Woche 24 ca. 70 % der Patientinnen und Patienten in der Studie.

Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden in der Studie COMET-ICE über eine präspezifizierte Liste an bevorzugten Begriffen (PT) aus dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) erfasst. Diese Liste umfasst neben PTs zu infusionsbedingten Reaktionen auch PTs zur Überempfindlichkeit. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen auf Basis dieser Liste zu UEs und SUEs vor, die innerhalb der ersten 24 h nach der Infusion auftraten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zu UEs und SUEs für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen herangezogen. Gemäß Fachinformation ist die Infusion von Sotrovimab über 30 Minuten zu verabreichen [3]. In der Studie war die Verabreichung dagegen über eine Dauer von 1 h geplant. Inwiefern die längere Infusionsdauer das Auftreten infusionsbedingter Reaktionen ggf. beeinflussen könnte, bleibt unklar. Ob die Studienergebnisse uneingeschränkt auf die Anwendung in der Versorgung übertragbar sind, bleibt daher ebenfalls unklar. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Studie	Endpunkte											
	Studienebene	Gesamtmortalität ^a	Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID 19 ^b	Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 ^c	Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12)	SUEs ^d	Schwere UEs ^{d, e}	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen (UEs)	Infusionsbedingte Reaktionen (SUEs)	Spezifische UEs
COMET-ICE	N	N	N	N	N	– ^f	H ^g	H ^g	N	N ^h	N ^h	–
<p>a. Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 90</p> <p>b. Eine schwere respiratorische COVID-19 wurde durch den Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff entweder über eine Nasenkanüle, eine Gesichtsmaske, High-Flow-Sauerstoffgeräte oder eine nicht invasive Beatmung definiert. Eine kritische respiratorische COVID-19 lag vor, wenn eine invasive mechanische Beatmung oder ECMO benötigt wurde.</p> <p>c. Ein Krankenhausaufenthalt wurde als nicht durch respiratorische Komplikationen bedingt definiert, wenn zu keinem Zeitpunkt während des stationären Aufenthalts eine Sauerstoffzufuhr erfolgte. Als primäre Ursache kamen kardiale, renale, neurologische und hämatologische Ereignisse infrage.</p> <p>d. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden (definiert als PT akutes Lungenödem, PT akutes Atemnotsyndrom, PT Hypoxie, PT nicht kardiogenes Lungenödem, PT Lungenstauung, PT Lungenödem, PT respiratorische Insuffizienz, PT akute Lungenschädigung, PT pulmonales Negativdruck-Ödem, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT SARS-CoV-2-Sepsis, PT SARS-CoV-2 Virämie, PT Ageusie, PT Anosmie, PT Arthralgie, PT Schüttelfrost, PT Husten, PT Diarrhö, PT Dyspnoe, PT Ermüdung, PT Kopfschmerzen, PT Hypogeusia, PT Unwohlsein, PT Myalgie, PT Fieber, PT Rhinorrhoe, PT Erbrechen, PT Hyposmie, PT Schmerzen im Oropharynx, PT Leiden)</p> <p>e. Schwere UEs sind operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3.</p> <p>f. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1</p> <p>g. Die Auswertungen berücksichtigen zwar nicht die Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden. Aufgrund der breitgefächerten COVID-19-Symptomatik ist jedoch naheliegend, dass weitere Ereignisse enthalten sind, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können.</p> <p>h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SF-12: Short Form-12 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>												

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zur Gesamtmortalität, die Endpunkte zur Morbidität und den Endpunkt Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse

zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Die Auswertungen berücksichtigen zwar nicht die Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden. Aufgrund der breitgefächerten COVID-19-Symptomatik ist jedoch naheliegend, dass weitere Ereignisse enthalten sind, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können. Für die Endpunkte zu infusionsbedingten Reaktionen (operationalisiert über UEs und SUEs) ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.4.1).

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für Patientinnen und Patienten zwischen 12 Jahren und 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, sind auf Basis der vorliegenden Auswertungen zur Studie COMET-ICE keine Aussagen möglich (siehe Abschnitt 2.3.2). Die nachfolgende Einschätzung zur Aussagesicherheit bezieht sich daher ausschließlich auf erwachsene Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre, für die aus der Studie COMET-ICE Daten vorliegen. Zudem bezieht sich die Einschätzung wie in Abschnitt 2.3.2 bereits beschrieben auf Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Darüber hinaus sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie COMET-ICE eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie COMET-ICE können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Sotrovimab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Der pU stellt für den Endpunkt Gesamtmortalität Ergebnisse aus einer Cox-Proportional-Hazards-Analyse dar. Da im Interventionsarm kein Ereignis aufgetreten ist, liefert diese Analyse keine Effektschätzung für das Hazard Ratio (HR) und das 95 %-Konfidenzintervall (KI). Für die Berechnung des p-Wertes macht der pU keine Angaben zur verwendeten Methodik. Da der Erhebungszeitpunkt für alle Patientinnen und Patienten übereinstimmt, wird für den Endpunkt Mortalität das Effektmaß relatives Risiko (RR) herangezogen. Dazu wurden entsprechende eigene Berechnungen durchgeführt.

Tabellen zu häufigen SUEs und häufigen schweren UEs exklusive der vom pU als erkrankungsbezogen eingestuften Ereignisse, sind in Anhang B dargestellt. Ergänzende Ergebnisse zu den Morbiditätseindpunkten zusätzliche Sauerstoffgabe und Einsatz eines Beatmungsgeräts werden in Anhang C dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Sotrovimab		Placebo		Sotrovimab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COMET-ICE					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b					
Tag 90	528	0 (0 ^c)	529	4 (0,8 ^c)	– ^d ; 0,047 ^e
Morbidität					
Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 ^{f, g}					
Tag 29	528	7 (1,3 ^c)	529	26 (4,9 ^c)	0,27 [0,12; 0,62] ^c ; < 0,001 ^e
Kategorie 2 ^h	528	7 (1,3 ^c)	529	12 (2,3 ^c)	–
Kategorie 3 ⁱ	528	0 (0 ^c)	529	10 (1,9 ^c)	–
Kategorie 4 ⁱ	528	0 (0 ^c)	529	4 (0,8 ^c)	–
Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 ^{f, g}					
Tag 29	528	4 (0,8 ^c)	529	4 (0,8 ^c)	1,00 [0,25; 3,99] ^c ; > 0,999 ^e
<i>Hospitalisierung > 24 h aufgrund jeglicher Ursache (ergänzend dargestellt)^g</i>					
Tag 29	528	6 (1,2 ^c)	529	29 (5,5 ^c)	0,21 [0,09; 0,50] ^c ; < 0,001 ^e
<i>Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache (ergänzend dargestellt)^g</i>					
Tag 29	528	7 (1,3 ^c)	529	29 (5,5 ^c)	0,24 [0,11; 0,55] ^c ; < 0,001 ^e
Tag 90	528	11 (2,1 ^c)	529	31 (6,0 ^c)	0,36 [0,18; 0,70] ^c ; 0,002 ^e
Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache ^g					
Tag 29	528	0 (0 ^c)	529	9 (1,7 ^c)	0,05 [< 0,01; 0,90] ^c ; 0,003 ^e

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Sotrovimab		Placebo		Sotrovimab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-12	keine verwertbaren Daten				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^k	523	128 (24,5)	526	121 (23,0)	–
SUEs ^k	523	9 (1,7)	526	18 (3,4)	0,50 [0,23; 1,11]; 0,084 ^e
schwere UEs ^{k, l}	523	21 (4,0)	526	28 (5,3)	0,75 [0,43; 1,31]; 0,331 ^e
Abbruch wegen UEs ^m	523	0 (0)	526	0 (0)	–
infusionsbedingte Reaktionen (UEs)	523	7 (1,3)	526	6 (1,1)	1,17 [0,40; 3,47]; 0,846 ^e
infusionsbedingte Reaktionen (SUEs)	523	0 (0)	526	0 (0)	–
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Im Kontrollarm wurde ein weiterer Todesfall im Studienverlauf nach 90 Tagen als fatales SUE erfasst. Als Grund wurde vollzogener Suizid angegeben.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [18])</p> <p>f. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen vor, in denen 2 Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die vor Tag 29 verstarben, als Ereignis gezählt wurden. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob diese Patientinnen oder Patienten das entsprechende Ereignis vor dem Tod eingetreten war. Die Patientinnen und Patienten wurden für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>g. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen vor, für die bei fehlenden Werten die entsprechenden Patientinnen und Patienten als mit Ereignis gewertet wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden eigene Berechnungen ohne Ersetzung fehlender Werte durchgeführt.</p> <p>h. Nasenkanüle / Gesichtsmaske mit niedrigem Durchfluss</p> <p>i. Maske ohne Wiederbeatmung oder Hochfluss-Nasenkanüle / nicht invasive Beatmung (einschließlich kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck-unterstützung)</p> <p>j. mechanische Beatmung / ECMO</p> <p>k. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden (Details siehe Tabelle 11).</p> <p>l. operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3</p> <p>m. Dargestellt sind Abbrüche der Therapie wegen UEs; In Modul 4 A legt der pU Ergebnisse zu Abbrüchen der Studie wegen UEs vor. Im Placeboarm der Studie haben 5 Patientinnen und Patienten die Studie wegen UEs abgebrochen, wobei der pU die UEs für 2 Patientinnen und Patienten als erkrankungsbezogen eingestuft hat.</p> <p>DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-12: Short Form-12 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sotrovimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Morbidität

Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19

Operationalisierung

Die Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 wurde in der Studie COMET-ICE über den Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff entweder über eine Nasenkanüle / Gesichtsmaske mit niedrigem Durchfluss (Kategorie 2) sowie über High-Flow-Sauerstoffgeräte oder eine nicht invasive Beatmung (Kategorie 3) sowie über mechanische Beatmung / extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) (Kategorie 4) bis Tag 29 operationalisiert. Die Kategorien 2 und 3 wurden als schwer und die Kategorie 4 als kritisch eingestuft. In den Studienunterlagen war nicht näher definiert, wonach die Entscheidung für die Art der Gabe des zusätzlichen Sauerstoffs getroffen wurde. Es wird davon ausgegangen, dass die Entscheidung durch den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin erfolgte.

Ergebnisse

Für den Endpunkt Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sotrovimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19

Für den Endpunkt Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache

Für den Endpunkt Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sotrovimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-12, liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1). Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Ereignisse im Endpunkt Abbruch wegen UEs auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Infusionsbedingte Reaktionen (UEs)

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infusionsbedingte Reaktionen (SUEs)

Es traten keine Ereignisse im Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (SUEs) auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Der pU legt Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sotrovimab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sotrovimab vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0,8 % RR: – ^c p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: gering ^d
Morbidität		
Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID 19	1,3 % vs. 4,9 % RR: 0,27 [0,12; 0,62]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID 19	0,8 % vs. 0,8 % RR: 1,00 [0,25; 3,99]; p ≥ 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache	0 % vs. 1,7 % RR: 0,05 [< 0,01; 0,904]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-12	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	1,7 % vs. 3,4 % RR: 0,50 [0,23; 1,11]; p = 0,084	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	4,0 % vs. 5,3 % RR: 0,75 [0,43; 1,31]; p = 0,331	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen (UEs)	1,3 % vs. 1,1 % RR: 1,17 [0,40; 3,47]; p = 0,846	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen (SUEs)	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sotrovimab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sotrovimab vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>d. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. Das Ausmaß wird als gering eingestuft.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SF-12: Short Form-12 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
<p>schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
<p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Effekte gelten nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen.</p>	
<p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>	

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden

Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

Zudem bezieht sich die Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. Gemäß Fachinformation [3] weist Sotrovimab in vitro eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den SARS-CoV-2-Varianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf. Es bleibt unklar, ob die in der Studie COMET-ICE beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind.

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, liegen keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab somit nicht belegt.

In der Gesamtschau zeigen sich für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, ausschließlich positive Effekte von Sotrovimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für den Endpunkt Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sotrovimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Sotrovimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 ^b , die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben ^{c, d}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{e, f}	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre: ▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^g
		Patientinnen und Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahre: ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2 Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom Anwendungsgebiet nicht umfasst (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2).</p> <p>e. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>f. Seit kurzer Zeit sind die intravenös zu applizierenden Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Remdesivir zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>g. Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. Gemäß Fachinformation [3] weist Sotrovimab in vitro eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den SARS-CoV-2-Varianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf. Es bleibt unklar, ob die in der Studie COMET-ICE beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung COVID-19 nachvollziehbar und plausibel.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Sotrovimab [3]. Demnach wird Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass ein hoher ungedeckter Bedarf an adäquaten Wirkstoffen sowohl für die Behandlung schwerer COVID-19-Verläufe als auch an Therapien besteht, die das Fortschreiten der Erkrankung im frühen Stadium verhindern. Ein gezielter individueller Behandlungsansatz sei dabei von entscheidender Bedeutung, da das Risiko für Infektion, Entwicklung schwerer Symptome und Hospitalisierung aufgrund unterschiedlicher Risikofaktoren stark zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen variere.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 17 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil ^a	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der an das RKI gemeldeten Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 im Zeitraum vom 01.02.2021 bis einschließlich 28.02.2022	-	12 528 744
2	Anteil der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung am 31.12.2020	88,89 %	11 136 801 ^b
3	Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Impfschutz	18,3 %– 43,1 % ^{b,c}	2 038 080– 4 800 068
4	Patientinnen und Patienten, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19-Verlaufsform besteht	51,9 %	1 057 763– 2 491 235
5	GKV-Anteil	88,22 %	933 140– 2 197 722

a. mit Ausnahme des Schrittes 1
b. eigene Berechnung
c. Die Angaben beziehen sich Personen, ohne, mit 1-facher oder 2-facher Impfung. Die Untergrenze des Anteilswertes entspricht der Differenz zur prognostizierten Booster-Impfquote von 81,7 %, die Obergrenze hingegen der Differenz zur Booster-Impfquote von 56,9 % am 27.02.2022.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RKI: Robert Koch-Institut; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

Schritt 1: Anzahl der an das RKI gemeldeten Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 im Zeitraum vom 01.02.2021 bis einschließlich 28.02.2022

Der pU greift auf eine Quelle des RKI zurück und ermittelt auf Basis dieser Daten, dass über den Zeitraum vom 01.02.2021 bis zum 28.02.2022 insgesamt 12 528 744 Personen mit SARS-CoV-2 infiziert und an das RKI gemeldet wurden (Datenstand 23.03.2022) [20].

Schritt 2: Anteil der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung am 31.12.2020

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst neben Erwachsenen auch Jugendliche ab 12 Jahren, mit der Einschränkung, dass diese ein Mindestkörpergewicht von 40 kg aufweisen. Der pU liefert in diesem Zusammenhang das Durchschnittsgewicht von 12-jährigen Mädchen (50,3 kg) und Jungen (47,3 kg) gemäß dem bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits-survey (KiGGS) aus dem Zeitraum von Mai 2003 bis Mai 2006 [21]. Vor diesem Hintergrund schließt der pU Personen unter 12 Jahren aus und schränkt Personen ab 12 Jahren nicht explizit auf diejenigen mit einem Körpergewicht ab 40 kg ein.

Dementsprechend ermittelt der pU zum 31.12.2020 den Anteil der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung und weist hierfür einen Anteil von 88,89 % aus [22]. Multipliziert mit dem Ergebnis aus Schritt 1 ergibt dies eine Anzahl von 11 136 801 (eigene Berechnung) Personen.

Schritt 3: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Impfschutz

Der pU gibt an, dass aufgrund der mit der Zeit nachlassenden Wirksamkeit der Impfstoffe sowie der hohen Infektiosität unter der Omikron-Variante eine 3. Impfung den Schutz vor einem symptomatischen und schweren COVID-19-Verlauf erneut reduzieren kann. Der pU schließt daher diejenigen Personen, die bereits eine Booster-Impfung erhalten haben bzw. erhalten möchten, aus der Zielpopulation aus, da für sie das Risiko, schwer an COVID-19 zu erkranken, deutlich geringer sei.

Für die Untergrenze legt der pU Angaben aus dem 8. Bericht zum COVID-19-Impfquoten-Monitoring in Deutschland (COVIMO) vom RKI [23] zugrunde. Das Monitoring, welches mittels telefonischer Befragungen in Deutschland durchgeführt wird, umfasst Angaben zu COVID-19-Impfquoten sowie zur COVID-19-Impfbereitschaft und Impfsakzeptanz. Im Erhebungszeitraum (vom 18.09.2021 bis zum 15.10.2021) wurden 3009 deutschsprachige Erwachsene zur COVID-19-Impfung befragt, mit dem Ergebnis, dass 81,7 % der bereits vollständig Geimpften (n = 2620) angaben, sich „auf jeden Fall“ oder „eher“ boostern zu lassen. Der pU geht demnach von einer prognostizierten Impfquote in Bezug auf eine 3. Impfung von 81,7 % aus. Im Anschluss multipliziert er die Differenz (18,3 %; eigene Berechnung) mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Für die Obergrenze entnimmt der pU dem vom RKI herausgegebenen digitalen Impfquoten-monitoring zur COVID-19-Impfung [24] eine Booster-Impfquote von 56,9 % bezogen auf alle Altersgruppen, die für den 27.02.2022 angegeben ist. Auch hier multipliziert er die Differenz (43,1 %; eigene Berechnung) mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Der pU ermittelt somit eine Anzahl von 2 038 080 bis 4 800 068 Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Impfschutz.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19-Verlaufsform besteht

Der pU greift auf die Auswertung einer Querschnittsbefragung [25] zurück, die im Auftrag des RKI bundesweit telefonisch durchgeführt wurde, um hieraus einen Anteil der Patientinnen und Patienten abzuschätzen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf bei COVID-19 haben. Die Auswertung beruht auf der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2019 / 2020-EHIS“ und liefert Angaben zu 23 001 Personen ab einem Alter von 15 Jahren, die zwischen April 2019 und Oktober 2020 befragt wurden. Ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf wurde definiert über ein Alter ab 65 Jahren oder das Vorliegen von Vorerkrankungen oder Risikofaktoren, die nach Literaturanalysen mit einem relativen Risiko > 1 für Hospitalisierung oder Versterben einhergehen (für Details siehe [25], dort Tabelle 1). Basierend auf diesen Kriterien sind gemäß der Quelle [25] 51,9 % der Bevölkerung ab 15 Jahren in Deutschland der Risikogruppe für einen schweren COVID-19-Verlauf zuzurechnen.

Der pU überträgt die 51,9 % auf die Patientenzahlen in Schritt 3 und berechnet eine Anzahl von 1 057 763 bis 2 491 235 Patientinnen und Patienten, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19-Verlaufsform besteht.

Schritt 5: GKV-Anteil

Der pU veranschlagt einen GKV-Anteil von 88,22 %. Durch Übertragung dieses Anteils auf die Angaben in Schritt 4 gibt der pU eine Spanne von 933 140 bis 2 197 722 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt ist die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – wie der pU selbst thematisiert – mit Unsicherheit behaftet. Nachfolgend werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert.

Zu Schritt 1: Anzahl der an das RKI gemeldeten Neuinfektionen mit SARS-CoV-2

Zum Stand von Modul 3 A (10.05.2022) waren für das Jahr 2022 bereits mehr Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 an das RKI gemeldet (18 256 446; eigene Berechnung auf Basis von [26]) als vom pU in Schritt 1 veranschlagt (12 528 744). Allerdings umfasst die Anzahl der Neuinfektionen auch eine unbekannte Anzahl asymptomatischer Fälle, die in der vorliegenden Bewertung nicht als Teil der Zielpopulation angesehen werden. Darüber hinaus ist die Entwicklung der Anzahl der Neuinfektionen im weiteren Verlauf des Jahres unsicher, da sie von Einflüssen wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz abhängt, die noch nicht ausreichend vorhersehbar sind.

Zu Schritt 3: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Impfschutz

Es bleiben – wie auch der pU angibt – Patientinnen und Patienten in der Anteilsspanne unberücksichtigt, bei denen die Impfung aufgrund von krankheitsbedingter Immundefizienz keinen ausreichenden Schutz bietet. Zusätzlich ist unklar, inwieweit die vom pU angesetzte Anteilsspanne, die sich auf eine Population sowohl mit als auch ohne SARS-CoV-2-Infektion und auf alle Altersgruppen bzw. nur auf Erwachsene bezieht, auf eine Population mit SARS-CoV-2-Infektion und die betrachtete Altersgruppe ab 12 Jahren (siehe Schritte 1 und 2) übertragbar ist. Es ist beispielsweise möglich, dass der Anteil mit reduziertem Impfschutz bei Personen mit SARS-CoV-2-Infektion (siehe Schritt 1) höher ist als für die Gesamtheit der Personen mit oder ohne SARS-CoV-2-Infektion.

Für die Untergrenze ergeben sich weitere Unsicherheiten, da sich – wie auch vom pU thematisiert – eine hohe Impfbereitschaft nicht zwangsläufig im tatsächlichen Impfverhalten widerspiegeln muss. Darüber hinaus könnte bei einem Teil der Patientinnen und Patienten bereits zum Beispiel nach 2-facher Impfung durch eine zusätzliche durchgemachte Infektion eine ausreichende Immunisierung vorliegen. Ferner basiert die COVIMO-Studie [23] ausschließlich auf Angaben von Personen ab 18 Jahren, sodass Angaben für die zusätzlich vom Anwendungsgebiet umfassten Personen im Alter von 12 bis 17 Jahren fehlen. Darüber hinaus

ist unklar, inwieweit sich die Impfbereitschaft nach dem 15.10.2021 (Ende des Erhebungszeitraums) geändert hat.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf besteht

Um auf diejenigen Patientinnen und Patienten einschränken zu können, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19-Verlaufsform besteht, legt der pU Angaben aus einer Querschnittsbefragung [25] zugrunde. Die Definition eines erhöhten Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf erfolgte dabei zwar durch das Alter und bestimmte Vorerkrankungen oder Risikofaktoren der Befragten, ist allerdings mit Unsicherheit behaftet. Dies ist vor allem auf die dort vorliegende Risikodefinition zurückzuführen, da nur jene Erkrankungen oder Risikofaktoren berücksichtigt wurden, die in der Studie GEDA 2019/2020-EHIS und damit teilweise vor der Pandemie erhoben wurden. Es bleiben unter anderem Patientinnen und Patienten in dem Anteilswert unberücksichtigt, bei denen eine Krebserkrankung vorliegt. Zusätzliche Unsicherheit entsteht durch die Übertragung des Anteilswertes, der sich auf die Gesamtbevölkerung bezieht auf die hier betrachtete Population (ab 12 Jahren, SARS-COV-2-Infektion und reduzierter / nicht vorhandener Impfschutz).

Ferner liegt in der Herleitung des pU eine Unsicherheit hinsichtlich der Nichtberücksichtigung eines Anteilswertes für Patientinnen und Patienten vor, bei denen kein zusätzlicher Sauerstoffbedarf besteht. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zum Diagnosezeitpunkt einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben und somit aus der Zielpopulation auszuschließen sind.

Einordnung in bisherige Verfahren

Im Rahmen früherer Bewertungsverfahren liegen 2 Nutzenbewertungen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet (Remdesivir bei Erwachsenen [27]; Casirivimab/Imdevimab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren [28]) vor. Im Abgleich mit dem Verfahren zu Remdesivir (217 755 bis 1 306 528 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation) [27] liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier deutlich höher. In dem Verfahren zu Casirivimab/Imdevimab [28] liegen keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation vor. Der maßgebliche Unterschied zwischen den Patientenzahlen in der vorliegenden Herleitung und dem Verfahren zu Remdesivir ist nicht auf die unterschiedlichen Altersbereiche der Anwendungsgebiete zurückzuführen, sondern liegt in dem methodischen Vorgehen begründet. Insgesamt sind die Angaben zu den Patientenzahlen in den beiden Verfahren mit Unsicherheit verbunden. In der Nutzenbewertung zu Casirivimab/Imdevimab [28] wurde seitens des IQWiG eine alternative Berechnung basierend auf den hospitalisierten Fällen vorgestellt, die auch mit Unsicherheiten verbunden ist. Allerdings sind aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet Fälle mit Omikron-Variante nicht explizit ausgeschlossen (siehe Abschnitt 2.2).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Um die Entwicklung der Anzahl der SARS-CoV-2-Fälle für die nächsten 5 Jahre vorherzusagen, legt der pU eine Berechnung zugrunde, welche auf den Fallzahlen des bisherigen Pandemieverlaufs aufbaut. Er legt dabei folgende Annahmen zugrunde:

- 2 dominierende Pandemiewellen pro Jahr, basierend auf den Delta- und Omikron-Wellen von Jahr 2021 bis Jahr 2022,
- rapider Anstieg der Fallzahlen durch hohe Übertragbarkeit, zugleich starker Rückgang der Fallzahlen innerhalb einer Pandemiewelle,
- Abnahme der offiziell diagnostizierten SARS-CoV-2-Fälle aufgrund zunehmender Lockerung der Corona-Richtlinien und geringerer Inanspruchnahme offizieller PCR-Tests und
- erhöhte funktionale Herdenimmunität.

Der pU geht davon aus, dass COVID-19 vom pandemischen zum endemischen Stadium übergehen wird, und erwartet damit in Verbindung mit einer erhöhten Herdenimmunität einen progressiven Rückgang der Fallzahlen. Für das Jahr 2027 prognostiziert er eine Anzahl von 409 459 bis 964 354 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Veranschlagung eines GKV-Anteils) und gibt an, dass die zugrunde gelegten Berechnungen mit großer Unsicherheit behaftet sind.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben) in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre
- Patientinnen und Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahre

Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Modul 3 A keine Angaben vor. Eine Übertragung der Anteilswerte aus der Gesamtbevölkerung (zum Beispiel der Anteil Jugendlicher im Alter von 12 bis 17 Jahren) auf die hier betrachtete Population (COVID-19, erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf) erscheint nicht sinnvoll.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotrovimab benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Der pU liefert hierzu Angaben zu folgenden Therapien:

- Remdesivir
- supportive Maßnahmen

Der pU liefert für Remdesivir Kostenangaben, die sich auf 2 unterschiedliche Anwendungsgebiete von Remdesivir (COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Pneumonie und erforderlicher zusätzlicher Sauerstoffzufuhr sowie COVID-19 bei Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für schweren Verlauf und ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr [29]) beziehen. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Kostenangaben zu Remdesivir bei Erwachsenen mit COVID-19, bei denen ein erhöhtes Risiko für schweren Verlauf (und ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr) besteht, bewertet.

Supportive Maßnahmen charakterisiert der pU über sowohl medikamentöse Therapien mit beispielsweise Analgetika, Antipyretika, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika oder Dexamethason als auch nicht medikamentöse Therapien wie beispielsweise eine Sauerstoffgabe, Art der Beatmung oder bilanzierte Flüssigkeitstherapie. Diese Charakterisierung deckt sich weitgehend mit den Angaben des G-BA zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten supportiver Maßnahmen entfällt in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3. Der Grund hierfür ist, dass der pU für diese Therapie die Anzahl der Behandlungen, den Verbrauch und die Arzneimittelkosten als patientenindividuell unterschiedlich ausweist. Dies ist plausibel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Sotrovimab und Remdesivir entsprechen den Fachinformationen [3,29] unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr. Mehrere Behandlungen pro Jahr sind in den Fachinformationen nicht explizit ausgeschlossen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Sotrovimab und Remdesivir je Gabe entsprechen den Fachinformationen [3,29].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Lauer-Taxe sind zum Stand vom 01.03.2022 keine Preise für Sotrovimab und Remdesivir zu entnehmen. Pro 500 mg-Durchstechflasche Sotrovimab setzt der pU Kosten in Höhe von 2990,17 € an (Apothekenabgabepreis inklusive 19 % Mehrwertsteuer: 3169,67 €, davon abgezogener Apothekenrabatt 1,77 € und Herstellerrabatt 177,73 €). Für Remdesivir legt der pU die Kostenangaben aus den tragenden Gründen des G-BA zu Remdesivir vom 16.09.2021 [30] zugrunde und weist darauf hin, dass Remdesivir ein Klinikprodukt sei.

Sotrovimab und Remdesivir sind in der Liste „Übersicht zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel ohne Impfstoffe“ [31] aufgeführt. Es ist jedoch derzeit nicht auszuschließen, dass für einen Teil des Jahres 2022 Kosten zulasten der GKV entstehen werden. Beispielsweise tritt die Allgemeinverfügung spätestens am 25.11.2022 außer Kraft [32].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Sotrovimab legt der pU Kosten für eine Infusionsbehandlung mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (Ziffer im Einheitlichen Bewertungsmaßstab [EBM]: 02100) sowie Kosten für eine Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von ≥ 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510) zugrunde. Gemäß EBM-Katalog ist eine gleichzeitige Abrechnung der EBM-Ziffern 02100 mit der EBM-Ziffer 01510 jedoch ausgeschlossen. Schließlich legt der pU für Sotrovimab Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe zugrunde. Insgesamt ist für Sotrovimab auf die Monoklonale-Antikörper-Verordnung (MAKV) hinzuweisen, der Angaben zur Vergütung von Leistungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern bei SARS-CoV-2 zu entnehmen sind [33,34]. Gemäß MAKV wird für Patientinnen und Patienten, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, eine Pauschale von 360 € (ab dem 15.03.2022, vorher 450 €) gewährt [33,34], die in der vertragsärztlichen Versorgung über die Gebührenordnungsposition 88400 abgerechnet wird [35]. Dies wird vom pU nicht berücksichtigt.

Für Remdesivir weist der pU darauf hin, dass bei einer stationären Behandlung anfallende Kosten über eine diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) abgerechnet werden. Dies ist nachvollziehbar.

Schließlich gibt der pU an, dass sowohl bei der Behandlung mit Sotrovimab als auch unter der Therapie mit supportiven Maßnahmen unterstützende Maßnahmen begleitend eingesetzt werden und damit bei der Anwendung keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Sotrovimab Jahrestherapiekosten in Höhe von 3118,63 €. Diese Angabe beinhaltet Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) und anhand der vom pU angegebenen Packungskosten plausibel. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass Sotrovimab in der Liste für zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel aufgeführt ist (siehe Abschnitt 3.2.3). Der pU legt eine Kombination aus zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zugrunde, die nicht gemeinsam abrechenbar sind. Die Vergütungsregelungen gemäß MAKV (siehe Abschnitt 3.2.4) bleiben vom pU unberücksichtigt.

Für Remdesivir ist die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten bei 1 Behandlung pro Jahr plausibel. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass Remdesivir in der Liste für zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel aufgeführt ist (siehe Abschnitt 3.2.3). Zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weist der pU darauf hin, dass bei einer stationären Behandlung anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden. Dies ist plausibel.

Für die Therapie mit supportiven Maßnahmen sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU lässt sich eine genaue Spezifizierung der Versorgungsanteile aufgrund der Neuartigkeit von Sotrovimab zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ableiten. Es sei zu erwarten, dass der Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels geringer sein wird als die vom pU ausgewiesene Anzahl an Patientinnen und Patienten in Abschnitt 3.1.3 (vor Veranschlagung eines GKV-Anteils). Eine belastbare Quantifizierung sei laut pU allerdings nicht möglich. Die Angaben des pU implizieren, dass Sotrovimab sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich eingesetzt werden kann.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sotrovimab ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) indiziert, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Sotrovimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 ^b , die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben ^{c, d}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{e, f}	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^g
		Patientinnen und Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2 Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom Anwendungsgebiet nicht umfasst (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2).</p> <p>e. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>f. Seit kurzer Zeit sind die intravenös zu applizierenden Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Remdesivir zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>g. Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. Gemäß Fachinformation [3] weist Sotrovimab in vitro eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den SARS-CoV-2-Varianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf. Es bleibt unklar, ob die in der Studie COMET-ICE beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Sotrovimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, davon	933 140– 2 197 722 ^a	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf unsichere Anteilswerte und Annahmen in der Herleitung zurückzuführen.
	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre	keine Angabe	Der pU macht bezüglich der Zielpopulation keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach Erwachsenen und Jugendlichen.
	Patientinnen und Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahre	keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Sotrovimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	2990,17	57,46	71,00	3118,63	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist unter Annahme von 1 Behandlung pro Jahr und anhand der vom pU angegebenen Packungskosten plausibel. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass Sotrovimab in der Liste für zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel aufgeführt ist. Der pU legt eine Kombination aus zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zugrunde, die nicht gemeinsam abrechenbar sind. Die Vergütungsregelungen gemäß MAKV bleiben vom pU unberücksichtigt.
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	–	–	–	–	Die Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
Remdesivir		2189,60	0	0	2189,60	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist bei 1 Behandlung pro Jahr plausibel. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass Remdesivir in der Liste für zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel aufgeführt ist. Zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weist der pU darauf hin, dass bei einer stationären Behandlung anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden. Dies ist plausibel.
supportive Maßnahmen		nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich				Die Angabe „patientenindividuell unterschiedlich“ ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MAKV: Monoklonale-Antikörper-Verordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Xevudy muss in medizinischen Einrichtungen verabreicht werden, in denen die Patienten während und mindestens eine Stunde nach der Anwendung überwacht werden können.

Es wird empfohlen, dass Xevudy innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten von COVID-19-Symptomen angewendet wird.

Spezifische Angaben zur Dosierung und Art der Anwendung können Abschnitt 4.2 der Fachinformation entnommen werden.

Sotrovimab ist nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4) sowie Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln (Abschnitt 4.5), zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6), zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7) können der Fachinformation entnommen werden.

In einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit COVID-19 waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Überempfindlichkeitsreaktionen (2 %) und infusionsbedingte Reaktionen (1 %). Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Anaphylaxie (0,05 %).

Es wurden keine Genotoxizitäts- und Karzinogenitätsstudien mit Sotrovimab durchgeführt. Es wurden keine nicht-klinischen Toxizitätsstudien zu Reproduktion und kindlicher Entwicklung mit Sotrovimab durchgeführt.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Sotrovimab. Im Fall einer Überdosierung, soll der Patient supportiv mit entsprechender Überwachung behandelt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Dauer der Haltbarkeit (Abschnitt 6.3), für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4) sowie für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6) können der Fachinformation entnommen werden.

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Sotrovimab der ärztlichen Verschreibung unterliegt.

Für Sotrovimab existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und in ANHANG II C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN Standard-Angaben zur Einreichung der PSURs gemacht.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 Summary of risk minimisation measures des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. GlaxoSmithKline. Xevudy : EPAR - Product Information [online]. 2022 [Zugriff: 29.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_de.pdf.
4. Robert Koch-Institut. Anzahl und Anteile von VOC und VOI in Deutschland [online]. 2022 [Zugriff: 04.08.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/VOC_VOI_Tabelle.html.
5. Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile.
6. Fachgruppe COVRIIN beim Robert-Koch-Institut. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion [online]. 2022 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile.
7. GlaxoSmithKline. A Phase II/III randomised, multi-center, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of monoclonal antibody VIR-7831 for the early treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in non-hospitalized patients; Clinical Study Report for the VIR-7831-5001 study (Day 29 analysis) [unveröffentlicht]. 2021.
8. GlaxoSmithKline. A Phase II/III randomised, multi-center, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of monoclonal antibody VIR-7831 for the early treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in non-hospitalized patients; Final Clinical Study Report for the VIR-7831-5001 study (Week 24 analysis) [unveröffentlicht]. 2022.

9. GlaxoSmithKline. A Phase II/III randomised, multi-center, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of monoclonal antibody VIR-7831 for the early treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in non-hospitalized patients; Clinical Study Report (Amendment) for the VIR-7831-5001 study (Day 29 analysis) [unveröffentlicht]. 2021.
10. Vir Biotechnology. VIR-7831 for the Early Treatment of COVID-19 in Outpatients (COMET-ICE) [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545060>.
11. Vir Biotechnology. A Phase II/III Randomized, Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Monoclonal Antibody VIR-7831 for the Early Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Nonhospitalized Patients [online]. 2022 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=095-20>.
12. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021; 385(21): 1941-1950. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>.
13. European Medicines Agency. Xevudy; CHMP assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/xevudy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
14. Kluge S, Janssens U, Welte T et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf.
15. Blankenfeld H, Kaduszkiewicz H, Kochen MM et al. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte; S2e-Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-054_S2e_SARS-CoV-2%20und%20COVID-19/V22/053-054l_S2e%20Coronavirus_V22_22-02-2022.pdf.
16. Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C et al. Wissenschaftliche Begründung zur COVID-19-Impfempfehlung der STIKO für Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunität. *Epidemiologisches Bulletin* 2022; (21): 44-51.
17. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA et al. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *BioRxiv* 2022. <https://dx.doi.org/10.1101/2021.03.09.434607>.
18. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
20. Robert Koch-Institut. COVID-19 Fallzahlen und Todesfälle mit Differenz zum Vortag sowie Fall-Verstorbenen-Anteil nach Berichtstag [online]. 2022 [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Fallzahlen_Gesamtu_ebersicht.xlsx?__blob=publicationFile.
21. Robert Koch-Institut. Lebensphasenspezifische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland [online]. 2008 [Zugriff: 26.08.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo_wnloadsB/KiGGS_SVR.pdf?__blob=publicationFile.
22. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes: Bevölkerungsstand 31.12.2020 - Ergebnis 12411-0005 [online]. 2022 [Zugriff: 15.07.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
23. Robert Koch-Institut. COVID-19 Impfquoten-Monitoring in Deutschland (COVIMO) - Report 8 [online]. 2021 [Zugriff: 22.02.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/COVIMO_Reports/covimo_studie_bericht_8.pdf?__blob=publicationFile.
24. Robert Koch-Institut. Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung [online]. 2022 [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html.
25. Rommel A, Treskova-Schwarzbach M, Scholz S et al. Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. 2021.
26. Robert Koch-Institut. COVID-19 Fallzahlen und Todesfälle mit Differenz zum Vortag sowie Fall-Verstorbenen-Anteil nach Berichtstag [online]. 2022 [Zugriff: 17.06.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Fallzahlen_Gesamtu_ebersicht.xlsx?__blob=publicationFile.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-04_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Casirivimab/Imdevimab (Behandlung von COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-48_casirivimab-imdevimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

29. Gilead Sciences. Veklury 100mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 26.07.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Remdesivir (COVID-19, = 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr) [online]. 2021 [Zugriff: 15.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7846/2021-09-16_AM-RL-XII_Remdesivir_D-665_TrG.pdf.
31. Bundesministerium für Gesundheit. Übersicht zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel ohne Impfstoffe [online]. 2022 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Uebersicht-COVID-19-Arzneimittel.pdf?__blob=publicationFile.
32. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 vom 14. März 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/9bDT7bbaEK814ezQP62/content/9bDT7bbaEK814ezQP62/BAanz%20AT%2018.03.2022%20B3.pdf?inline>.
33. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zur Änderung der Monoklonale-Antikörper-Verordnung und der Coronavirus-Schutzmasken-Verordnung; Stand 09.03.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/Fc8kqma2ucWBaWaH5RS/content/Fc8kqma2ucWBaWaH5RS/BAanz%20AT%2010.03.2022%20V2.pdf?inline>.
34. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zur Vergütung der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern (Monoklonale-Antikörper-Verordnung - MAKV); Ausfertigungsdatum: 21.04.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 12.03.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/makv/BJNR611210021.html>.
35. Kassenärztliche Bundesvereinigung. COVID-19: Therapie und Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern - Hinweise für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte; Stand: 16.03.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/PraxisInfo_Coronavirus_Therapie_Monoklonale_Antikoerper.pdf.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
sotrovimab OR VIR-7831

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
sotrovimab* OR VIR-7831 OR VIR7831 OR (VIR 7831)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
sotrovimab OR VIR-7831 OR VIR7831 OR VIR 7831

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt keine Darstellung, da keine Ereignisse aufgetreten sind, die zum Abbruch führten.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sotrovimab N = 523	Placebo N = 526
COMET-ICE		
Gesamtrate UEs^c	128 (24,5)	121 (23,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (3,3)	33 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (4,2)	25 (4,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (3,4)	22 (4,2)
Untersuchungen	24 (4,6)	14 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (4,0)	13 (2,5)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (3,3)	15 (2,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums	14 (2,7)	17 (3,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17 (3,3)	10 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (1,9)	13 (2,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Gesamtrate UEs exklusive der vom pU als erkrankungsbezogen eingestuftten Ereignisse (siehe Tabelle 11) MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sotrovimab N = 523	Placebo N = 526
SOC^b PT^b		
COMET-ICE		
Gesamtrate SUEs^{c, d}	9 (1,7)	18 (3,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Gesamtrate SUEs exklusive der vom pU als erkrankungsbezogen eingestuften Ereignisse (siehe Tabelle 11) d. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a (DAIDS ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sotrovimab N = 523	Placebo N = 526
SOC^b PT^b		
COMET-ICE		
Gesamtrate schwere UEs^c	21 (4,0)	28 (5,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Gesamtrate schwere UEs exklusive der vom pU als erkrankungsbezogen eingestuften Ereignisse (siehe Tabelle 11) d. Für schwere UEs (DAIDS ≥ 3) erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Zusätzliche Sauerstoffgabe, Einsatz eines Beatmungsgeräts)

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Sotrovimab		Placebo		Sotrovimab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COMET-ICE					
Morbidität					
Zusätzliche Sauerstoffgabe ^a					
Tag 90	528	7 (1,3 ^b)	529	25 (4,7 ^b)	0,28 [0,12; 0,64] ^b ; 0,001 ^c
Einsatz eines Beatmungsgeräts ^a					
Tag 90	528	0 (0)	529	4 (0,8 ^b)	– ^d ; 0,047 ^c
<p>a. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen vor, für die bei fehlenden Werten die entsprechenden Patientinnen und Patienten als mit Ereignis gewertet wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden eigene Berechnungen ohne Ersetzung fehlender Werte durchgeführt.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [18])</p> <p>d. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Gogol, Manfred	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?