

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Sotrovimab

Vom 3. November 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung.....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	44
5.2	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	76

5.3	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	83
5.4	Stellungnahme Professor Witzke.....	92
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	96
5.6	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	101
5.7	Stellungnahme der AkdÄ.....	107
5.8	Stellungnahme der DGHO und AGIHO.....	122
5.9	Stellungnahme des vfa.....	134
D.	Anlagen.....	138
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	138
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	153

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Beschlussdatum vom 18. März 2021 hat der G-BA eine Ausnahmeregelung zur zeitlich befristeten Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers in Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimittel zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), die sich während der Feststellung einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite gem. § 5 Infektionsschutzgesetz (IfSG) in einem sog. „Rolling-Review“-Verfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) befinden, beschlossen. Der pharmazeutischen Unternehmer hat für den Wirkstoff Sotrovimab nachgewiesen, dass die Aussetzungsvoraussetzungen entsprechend des o.g. Beschlusses vorliegen. Mit Schreiben vom 11. Mai 2021 hat der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, nach Ablauf der Aussetzungsfrist ein vollständiges Dossier nach Kap. 5 § 11 VerFO zu übermitteln. Die zeitlich befristete Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach Kap. 5 § 11 VerFO lässt die an die maßgeblichen Zeitpunkte nach Kap. 5 § 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 und 2 VerFO anknüpfenden Rechtswirkungen unberührt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Mai 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sotrovimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sotrovimab (Xevudy) gemäß Fachinformation

Xevudy 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.11.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Tixagevimab/Cilgavimab sind zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.
- zu 2. Im Anwendungsgebiet der Therapie der COVID-19-Erkrankung, ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, sind keine nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Remdesivir nach § 35a SGB V vom 16. September 2021 und 7. Juli 2022.
Beschluss über die Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab nach § 35a SGB V vom 6. Oktober 2022.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt

Zum aktuellen Zeitpunkt orientiert sich die Behandlung der COVID-19-Erkrankung an der klinischen Ausprägung (mild, schwer) mit den vorwiegenden Symptomen.

Ein überwiegender Anteil der Erwachsenen mit leichter bis moderater, symptomatischer COVID-19-Erkrankung kann ambulant (d.h. in häuslicher Isolation) betreut werden. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. Bei Personen in ambulanter Betreuung können supportive Maßnahmen z.B. Analgetika oder Antipyretika und bei älteren und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten ggf. eine Thromboembolieprophylaxe beinhalten.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden die Wirkstoffe Remdesivir und Casirivimab/Imdevimab durch den G-BA bewertet.

Für Remdesivir wurde für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert bisher nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Remdesivir nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Patientengruppen bestimmt.

Für Casirivimab/Imdevimab wurde für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, für die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und bei denen die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit dieser Wirkstoffkombination in der Versorgung, weshalb der Stellenwert bisher nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Casirivimab/Imdevimab zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppen bestimmt. Für Casirivimab/Imdevimab konnte gegenüber den derzeit dominierenden Omikron-Varianten keine ausreichende Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests nachgewiesen werden. Folglich hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung durch eine Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist, keinen Zusatznutzen feststellen können. Daher wird Casirivimab/Imdevimab zum jetzigen Zeitpunkt auch für diese Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Seit kurzer Zeit sind darüber hinaus die Wirkstoffe Regdanvimab (in Deutschland derzeit nicht verfügbar), Nirmatrelvir/Ritonavir und Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs angewendet werden.

Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. Auch wird den antiviralen Substanzen in den Leitlinien derzeit lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung stellen diese Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen, sodass eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 angezeigt sein kann. Diese Therapiesituation wird für den Behandlungsbeginn mit Sotrovimab nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert. In diesen Fällen kann, insbesondere bei einer schweren Organbeteiligung (Lunge, Niere), auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig sein. Für Erwachsene mit schwereren Verläufen, die einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bedürfen, können supportive Maßnahmen unter anderem die frühzeitige Sauerstoffgabe oder bei schwerer respiratorischer Beeinträchtigung auch die mechanische Beatmung sowie in Abhängigkeit der Vor- und Begleiterkrankungen eine Thromboseprophylaxe bzw. therapeutische Antikoagulation und eine bilanzierte Flüssigkeitstherapie beinhalten. Eine Prävention von Sekundärinfektionen sowie eine leitliniengerechte Sepsistherapie sollte gegeben sein.

Entsprechend der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 soll eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung erfolgen. Da dies spätere Therapiesituationen betrifft, ist es von der für das vorliegende Anwendungsgebiet hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst.

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt für alle zu bewertenden Patientenpopulationen eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotrovimab. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der COVID-19-Erkrankung gewährleistet. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patienten sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patienten sind sowohl im Interventionsarm, als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z.B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sotrovimab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

In der Studie COMET-ICE [Beschreibung der Studie siehe unter Patientenpopulation b)] lagen für ca. zwei Drittel der Patientinnen und Patienten Informationen zur vorliegenden Virusvariante vor. Die Mehrheit der untersuchten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren mit dem Wildtypvirus infiziert. Weitere festgestellte Virusvarianten waren u.a. die Alpha-Variante und die Epsilon-Variante. In Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie (August 2020 bis September 2021) wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen weder die Delta- noch die Omikron-Variante nachgewiesen. Sotrovimab zeigt gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland alleinig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten eine deutlich reduzierte Wirksamkeit (nachgewiesen anhand von in vitro Neutralisationstests). Aufgrund dieser deutlich reduzierten Wirksamkeit sind die in der Studie COMET-ICE beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind, nicht übertragbar.

In der Studie COMET-ICE wurden somit ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Folglich sind auf Basis der Studie COMET-ICE ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt.

Daher ist für Erwachsene, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Sotrovimab vorliegt (derzeit Omikron-Virusvarianten), keine Aussage zum Zusatznutzen einer Behandlung von COVID-19 mit Sotrovimab möglich. Für diese Patientenpopulation (Patientenpopulation a) ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie VIR-7831-5001 (214367; COMET-ICE) vor.

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-Erkrankung. 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 ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz gegen SARS-CoV-2 betrachtet.

Insgesamt wurden in der Studie über beide Phasen 1057 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Sotrovimab oder Placebo zufällig zugeteilt.

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.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie COMET-ICE war der Einsatz von zugelassenen oder sich in Prüfung befindlichen antiviralen Wirkstoffen und monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 gemäß Studienplanung nicht erlaubt bzw. kamen diese nicht zum Einsatz. Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie COMET-ICE insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie COMET-ICE stellt trotz der zunehmenden Verfügbarkeit und Anwendung von Virostatika und monoklonalen Antikörpern aus Sicht des G-BA zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation der Pandemie in Deutschland

Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie COMET-ICE ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation b) unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.

Des Weiteren wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen in Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie die Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, nicht nachgewiesen.

Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse 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, grundsätzlich möglich. Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei 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 und die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist (Patientenpopulation b), herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sotrovimab.

Morbidität

Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 zu Tag 29

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.

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.

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

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Auswertungen zur Hospitalisierung vor, denen jeweils eine unterschiedliche Dauer der Hospitalisierung zugrunde liegt.

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 im Dossier nicht vor. Es wird davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung nach Ermessen des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin erfolgte.

Für die 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.

Für den Endpunkt Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Weiterhin werden die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung mit einer Mindestdauer > 24 h aufgrund jeglicher Ursache herangezogen. Bei der Hospitalisierung mit einer Mindestdauer > 24 h aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sotrovimab.

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei dem Endpunkt „Die Ergebnisse zur Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache“ um eine andere Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache handelt, ergeben sich daraus keine weitergehend verwertbaren Informationen. Die Ergebnisse hierzu werden daher nur ergänzend dargestellt.

Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache zu Tag 29

Der Endpunkt „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache“ stellt eine weitere Operationalisierung der Krankheitsprogression dar und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sotrovimab.

Lebensqualität

SF-12 Hybrid

In der Studie COMET-ICE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 Hybrid erhoben. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 pharmazeutische Unternehmer 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. Die Validität der erweiterten Form ist jedoch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer nicht nachgewiesen worden. Unabhängig von der Validität der Erweiterung wären unter diesen Voraussetzungen grundsätzlich Auswertungen zum SF-12 ohne die Erweiterungen 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 vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für den SF-12 Hybrid sind damit des Fragebogens für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es traten keine Ereignisse im Endpunkt Abbruch wegen UEs auf.

Infusionsbedingte Reaktionen (UEs und SUEs)

Gemäß Fachinformation ist die Infusion von Sotrovimab über 30 Minuten zu verabreichen. 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. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es traten keine Ereignisse im Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (SUEs) auf.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie COMET-ICE vor, in der Sotrovimab gegenüber Placebo bei nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten in der Frühphase der COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigten, verglichen wurde.

In der Kategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sotrovimab.

In der Kategorie Morbidität zeigten sich für die Endpunkte „Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19“, „Hospitalisierung > 24 h aufgrund jeglicher Ursache“ und „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Sotrovimab im Vergleich zum Kontrollarm. Für den weiteren Endpunkt der Kategorie Morbidität, Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für den Endpunkt SF-12 Hybrid zur gesundheitsbezogenen keine verwertbaren Daten vor.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Sotrovimab.

Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtmortalität, „Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19“ und „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache“ wird für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung zur Behandlung von Infektionen mit einer Virusvariante, für die Sotrovimab eine ausreichende Neutralisierungsaktivität hat, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Studie COMET-ICE.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Phase-3-Teil der vorgelegten Studie auf Studienebene 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.

Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung der Ergebnisse 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, ist grundsätzlich 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. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, die in der Gesamtschau für die Aussagesicherheit die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen rechtfertigen.

c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Für die Behandlung jugendlicher Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen keine Daten vor (siehe Studienbeschreibung bei Patientenpopulation b). Da keine Daten vorliegen, kann auch keine differenzierte Aussage zur Wirkung bei den unterschiedlichen Virusvarianten vorgenommen werden. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Xevudy mit dem Wirkstoff Sotrovimab. Sotrovimab ist zugelassen zur Behandlung von 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden in Abhängigkeit von Virusvarianten und dem Patientenalter drei Patientengruppen unterschieden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA jeweils eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Studie COMET-ICE vor.

Da Sotrovimab gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests aufweist, kommt eine Behandlung mit Sotrovimab derzeit regelhaft nicht in Frage.

Zu Patientengruppe a):

In der Studie COMET-ICE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Für Erwachsene, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Sotrovimab vorliegt (derzeit Omikron-Virusvarianten), ist keine Aussage zum Zusatznutzen der Behandlung von COVID-19 mit Sotrovimab möglich. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Zu Patientengruppe b):

In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein Vorteil für Sotrovimab. Bei der Morbidität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte „Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19“, „Hospitalisierung > 24 h aufgrund jeglicher Ursache“ und „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache“ zugunsten von Sotrovimab im Vergleich zum Kontrollarm.

Vorgelegte Lebensqualitätsdaten waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Sotrovimab. Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.

Aufgrund der Limitationen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung insgesamt reduziert.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.

Zu Patientengruppe c):

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen in der Studie COMET-ICE keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Aufteilung der Patientenpopulationen ergibt sich über eine Infektion der Patientinnen und Patienten mit einer Virusvariante gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende bzw. eine deutlich eingeschränkte Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI² sind derzeit 100 % der Infektionen in Deutschland den Omikron-Varianten zuzuordnen.

Die Virusvarianten, bei denen Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr in Deutschland.

Dementsprechend finden sich derzeit in Deutschland nur Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegen die Sotrovimab eine deutlich eingeschränkte Wirksamkeit aufweist.

² [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(20.10.2022\)](#)

Bei der Entscheidung über den Einsatz von Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19 sollen Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Sotrovimab berücksichtigt werden.

Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests aufweist, kommt derzeit eine Behandlung mit Sotrovimab regelhaft nicht in Frage. Nur bei Patientinnen und Patienten mit relevanter Immunsuppression und/oder prolongierter Virusausscheidung kann im Einzelfall der Einsatz von Sotrovimab als Kombinationstherapie mit Virostatika erwogen werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xevudy (Wirkstoff: Sotrovimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Oktober 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_de.pdf

Für Sotrovimab konnte gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland alleinig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten² eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests nachgewiesen werden. Diese Variante wurde in der zulassungsbegründenden Studie COMET-ICE nicht untersucht. Die Mehrheit der untersuchten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren mit dem Wildtypvirus infiziert und weitere festgestellte Virusvarianten waren unter anderem die Alpha-Variante und die Epsilon-Variante.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier.

Sotrovimab ist nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Der Preis des Arzneimittels wird daher den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier entnommen. Der Unternehmer gibt in Modul 3 seines Dossiers einen Apothekenabgabepreis inkl. 19 % Mehrwertsteuer in Höhe von 3 169,67 € an.

In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patient:innen sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Die Kosten für die genannte medikamentöse Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich und demnach nicht bezifferbar.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sotrovimab	1 x täglich	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sotrovimab	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	1	1 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sotrovimab 500 mg	1 IFK	3 169,67 €	1,77 €	177,73 €	2 990,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				

Angaben des pharmazeutischen Unternehmers

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Anwendung von Sotrovimab wird entsprechend der Monoklonale-Antikörper-Verordnung (MAKV; gültig bis 7. April 2023) eine einheitliche pauschale Vergütung für vertragsärztliche Leistungen gewährt. Die Vergütung für die Anwendung von Sotrovimab bei einem mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten beträgt 360 €.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sotrovimab	Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patientinnen und Patienten	1	360,00 €	360,00 €

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Zulassung fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 10. Mai 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sotrovimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Mai 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sotrovimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. August 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 26. September 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	17. Mai 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. September 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Oktober 2022 19. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Sotrovimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre)

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. November 2022 (BAnz AT 11.01.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sotrovimab wie folgt ergänzt:**

Sotrovimab

Beschluss vom: 3. November 2022

In Kraft getreten am: 3. November 2022

BAnz AT 26.01.2023 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2021):

Xevudy 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. November 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sotrovimab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

- a) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-56) sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität
Morbidität	↑	Vorteile bei der Krankheitsprogression, Aufnahmen auf die Intensivstation und Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie COMET-ICE: placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-I/II/III-Studie; direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Mortalität

Studie COMET-ICE Endpunkt Zeitpunkt	Sotrovimab		Placebo		Sotrovimab vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität ^b Tag 90	528	0 (0 ^c)	529	4 (0,8 ^c)	- ^d ; 0,047 ^e

Morbidität

Studie COMET-ICE Endpunkt Zeitpunkt	Sotrovimab		Placebo		Sotrovimab vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
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 ^j	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
Hospitalisierung > 24 h aufgrund jeglicher Ursache^g					
Tag 29	528	6 (1,2 ^c)	529	29 (5,5 ^c)	0,21 [0,09; 0,50] ^c ; < 0,001 ^e
Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache (ergänzend dargestellt)^g					
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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie COMET-ICE Endpunkt Zeitpunkt	Sotrovimab		Placebo		Sotrovimab vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
SF-12	keine verwertbaren Daten				

Nebenwirkungen

Studie COMET-ICE Endpunkt Zeitpunkt	Sotrovimab		Placebo		Sotrovimab vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
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)	–

^a Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

^b Im Kontrollarm wurde ein weiterer Todesfall im Studienverlauf nach 90 Tagen als fatales SUE erfasst. Als Grund wurde vollzogener Suizid angegeben.

^c Berechnung des IQWiG

^d Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ

^e Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

^f Der pharmazeutische Unternehmer (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 für 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.

^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 vom IQWiG eigene Berechnungen ohne Ersetzung fehlender Werte durchgeführt.

^h Nasenkanüle / Gesichtsmaske mit niedrigem Durchfluss

ⁱ Maske ohne Wiederbeatmung oder Hochfluss-Nasenkanüle / nicht invasive Beatmung (einschließlich kontinuierlicher positiver Atemwegsdruckunterstützung)

^j mechanische Beatmung / ECMO

^k Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden

^l operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3

^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.

Verwendete Abkürzungen:

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

- c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

0 Patientinnen und Patienten⁴

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

0 Patientinnen und Patienten

⁴ Bei Patientinnen und Patienten mit relevanter Immunsuppression und/oder prolongierter Virusausscheidung kann im Einzelfall der Einsatz von Sotrovimab als Kombinationstherapie mit Virustatika erwogen werden.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xevudy (Wirkstoff: Sotrovimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Oktober 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_de.pdf

Für Sotrovimab konnte gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland alleinig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten⁵ eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests nachgewiesen werden. Diese Variante wurde in der zulassungsbegründenden Studie COMET-ICE nicht untersucht. Die Mehrheit der untersuchten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren mit dem Wildtypvirus infiziert und weitere festgestellte Virusvarianten waren unter anderem die Alpha-Variante und die Epsilon-Variante.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sotrovimab	2 990,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	360,00 €
Gesamt:	3 350,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Angaben des pharmazeutischen Unternehmers)

⁵ [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(20.10.2022\)](#)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. November 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sotrovimab
(COVID-19, ≥ 12 Jahre)**

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. November 2022 (BAnz AT 11.01.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sotrovimab wie folgt ergänzt:

Sotrovimab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2021):

Xevudy 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. November 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sotrovimab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität
Morbidität	↑	Vorteile bei der Krankheitsprogression, Aufnahmen auf die Intensivstation und Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie COMET-ICE: placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-I/II/III-Studie; direkter Vergleich: Sotrovimab vs. Placebo

Mortalität

Studie COMET-ICE 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 (%)	
Gesamtmortalität ^b					
Tag 90	528	0 (0 ^c)	529	4 (0,8 ^c)	– ^d ; 0,047 ^e

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-56), sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Studie COMET-ICE 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 (%)	
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
Hospitalisierung > 24 h aufgrund jeglicher Ursache ^g					
Tag 29	528	6 (1,2 ^c)	529	29 (5,5 ^c)	0,21 [0,09; 0,50] ^c ; < 0,001 ^e
Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache (ergänzend dargestellt) ^g					
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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie COMET-ICE 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 (%)	
SF-12	keine verwertbaren Daten				

Nebenwirkungen

Studie COMET-ICE 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 (%)	
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)	–

^a Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

^b Im Kontrollarm wurde ein weiterer Todesfall im Studienverlauf nach 90 Tagen als fatales SUE erfasst. Als Grund wurde vollzogener Suizid angegeben.

^c Berechnung des IQWiG



- ^d Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ
- ^e Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- ^f Der pharmazeutische Unternehmer (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 für 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.
- ^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 vom IQWiG eigene Berechnungen ohne Ersetzung fehlender Werte durchgeführt.
- ^h Nasenkanüle/Gesichtsmaske mit niedrigem Durchfluss
- ⁱ Maske ohne Wiederbeatmung oder Hochfluss-Nasenkanüle/nicht invasive Beatmung (einschließlich kontinuierlicher positiver Atemwegsdruckunterstützung)
- ^j mechanische Beatmung/ECMO
- ^k Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden
- ^l operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3
- ^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.

Verwendete Abkürzungen:

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

- c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

0 Patientinnen und Patienten²

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

0 Patientinnen und Patienten

² Bei Patientinnen und Patienten mit relevanter Immunsuppression und/oder prolongierter Virusausscheidung kann im Einzelfall der Einsatz von Sotrovimab als Kombinationstherapie mit Virostatika erwogen werden.



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xevudy (Wirkstoff: Sotrovimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Oktober 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_de.pdf

Für Sotrovimab konnte gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland alleinig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten³ eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen werden. Diese Variante wurde in der zulassungsbegründenden Studie COMET-ICE nicht untersucht. Die Mehrheit der untersuchten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren mit dem Wildtypvirus infiziert und weitere festgestellte Virusvarianten waren unter anderem die Alpha-Variante und die Epsilon-Variante.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sotrovimab	2 990,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	360,00 €
Gesamt:	3 350,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Angaben des pharmazeutischen Unternehmers)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. November 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

³ Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (20.10.2022)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Mai 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Sotrovimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sotrovimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sotrovimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sotrovimab
- **Handelsname:** Xevudy
- **Therapeutisches Gebiet:** Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-817)

Modul 1

(PDF 871,02 kB)

Modul 2

(PDF 573,56 kB)

Modul 3A

(PDF 1,36 MB)

Modul 4A

(PDF 7,14 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 23,46 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 9,16 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sotrovimab (Xevudy)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/835/>

15.08.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sotrovimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Xevudy 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotrovimab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Stand der Information: Juli 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 756,82 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2022
 - Mündliche Anhörung: 26.09.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.09.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sotrovimab - 2022-05-15-D-817*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.09.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.09.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. September 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Sotrovimab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	05.09.2022
Gilead Sciences GmbH	22.08.2022
AstraZeneca GmbH	31.08.2022
Prof. Dr. Oliver Witzke, UK Essen	02.09.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	02.09.2022
Pfizer Pharma GmbH	05.09.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AKdÄ)	05.09.2022
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie	06.09.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Mohrlang	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Fr Plesnila-Frank	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Wallisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr.Westermayer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Dransfeld	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Mohr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AstraZeneca GmbH						
Hr. Dr. Jah	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Surmund	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Oliver Witzke, UK Essen						
Prof. Dr. Witzke	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Dr. Pelz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Perez	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Pfizer Pharma GmbH						
Hr. Cöster	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Fröling	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AKdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Dormann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Ludwig	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	05.09.2022
Stellungnahme zu	Sotrovimab / Xevudy
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 15.08.2022 veröffentlichten Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Sotrovimab nachfolgend Stellung.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Am 15.08.2022 wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die IQWiG Nutzenbewertung (IQWiG Bericht Nr. 1404) zu Sotrovimab (Handelsname Xevudy) veröffentlicht (¹IQWiG, 2022).</p> <p>Sotrovimab wurde am 17.12.2022 in folgender Indikation zugelassen (²GSK, 2022):</p> <p>„Xevudy 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 (siehe Abschnitt 5.1).“</p> <p>GSK reichte daraufhin am 10.05.2022 für den Wirkstoff Sotrovimab ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für die Indikation COVID-19 beim G-BA ein. Das Verfahren startete am 15.05.2022 (Verfahrensnummer 2022-05-15-D-817).</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die IQWiG Nutzenbewertung zu diesem Verfahren (¹IQWiG, 2022).</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Bewertung des Zusatznutzens von Sotrovimab wurde die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-II/III-Studie 214367 (COMET-ICE) zugrunde gelegt. Die Studie beinhaltet patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von GSK bezieht sich im allgemeinen Teil auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens von Sotrovimab.</p> <p>Im zweiten Teil befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung hinsichtlich folgender Themen:</p> <ul style="list-style-type: none">(1) Wirksamkeit von Sotrovimab bei SARS-CoV-2 Virusvarianten(2) Ausschluss der 12 – 17-Jährigen von der Nutzenbewertung(3) Ausmaß des Zusatznutzens(4) SF-12 Hybrid (+ FLU PRO Plus)(5) Dauer der Infusion(6) Patientenzahlen(7) Jahrestherapiekosten	
<p>Gesamtbewertung des Zusatznutzens</p> <p>COVID-19 ist eine Infektionskrankheit, die in der Regel leichte bis mittelschwere Atemwegserkrankungen hervorruft, jedoch insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten und/oder Immunschwäche mit in der Folge verringerter Impfwirksamkeit zu einer schweren Erkrankung fortschreiten kann,</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden in Abhängigkeit von Virusvarianten und dem Patientenalter drei Patientengruppen unterschieden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA jeweils eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Studie COMET-ICE vor.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>welche eine Hospitalisierung ggf. mit künstlicher Beatmung erforderlich machen kann. Gerade im Rahmen der Pandemie, aber auch beim Übergang zur endemischen Lage besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an Therapien, die das Fortschreiten der Erkrankung im frühen Stadium verhindern.</p> <p>Sotrovimab kann die Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 verhindern und lindert die Symptombelastung bei nicht-hospitalisierten Hochrisiko-Patientinnen und Patienten mit COVID-19, indem es die Dauer und den Schweregrad der Symptome bereits in der ersten Woche reduziert.</p> <p>Der medizinische Zusatznutzen von Sotrovimab bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, wird im Vergleich zur ZVT (Therapie nach Maßgabe des Arztes) anhand der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-II/III-Studie 214367 (COMET-ICE) auf Basis statistisch signifikanter Vorteile in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gezeigt.</p> <p>Die Studienergebnisse zeigten zahlreiche positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte von Sotrovimab auf folgende patientenrelevante Endpunkte: Progression von COVID-19, Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19, Hospitalisierung. Auch für den Endpunkt „Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast zu Baseline an Tag 8“ lag ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sotrovimab vor. Weiterhin wurden zum Teil erhebliche positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachtet - gemessen sowohl mit einem generischen Fragebogen (SF-</p>	<p>Da Sotrovimab gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests aufweist, kommt eine Behandlung mit Sotrovimab derzeit regelhaft nicht in Frage.</p> <p>Zu Patientengruppe a):</p> <p>In der Studie COMET-ICE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Für Erwachsene, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Sotrovimab vorliegt (derzeit Omikron-Virusvarianten), ist keine Aussage zum Zusatznutzen der Behandlung von COVID-19 mit Sotrovimab möglich. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Zu Patientengruppe b):</p> <p>In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein Vorteil für Sotrovimab. Bei der Morbidität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte „Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19“, „Hospitalisierung > 24 h aufgrund jeglicher Ursache“ und „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache“ zugunsten von Sotrovimab im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p>Vorgelegte Lebensqualitätsdaten waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Sotrovimab. Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>12 Hybrid) als auch mit einem krankheitsspezifischen Fragebogen (FLU-PRO Plus). Schließlich zeigte sich auch ein sehr gutes Sicherheitsprofil von Sotrovimab. Die Endpunkt-Kategorie „Unerwünschte Ereignisse“ zeigt einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT. Bei Nicht-Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit COVID-19 stehen, bleibt ein Sicherheitsprofil von Sotrovimab auf dem Niveau des Therapiestandards bestehen. All diese patientenrelevanten Endpunkte haben wichtige positive Implikationen für die Reduktion der patientenindividuellen Krankheitslast und aufgrund der besonderen Pandemie-Situation auf das gesamte Gesundheitssystem.</p> <p>Aus Sicht von GSK kann zusammenfassend und wie im Dossier bereits dargestellt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ abgeleitet werden.</p>	<p>Aufgrund der Limitationen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung insgesamt reduziert.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Erwachsene bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.</p> <p>Zu Patientengruppe c):</p> <p>Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen in der Studie COMET-ICE keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab somit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, 11 - 12	<p>(1) Wirksamkeit von Sotrovimab bei SARS-CoV-2 Virusvarianten <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten</p> <p><i>„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</i></p>	<p>In der Studie COMET-ICE lagen für ca. zwei Drittel der Patientinnen und Patienten Informationen zur vorliegenden Virusvariante vor. Die Mehrheit der untersuchten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren mit dem Wildtypvirus infiziert. Weitere festgestellte Virusvarianten waren u.a. die Alpha-Variante und die Epsilon-Variante. In Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie (August 2020 bis September 2021) wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen weder die Delta- noch die Omikron-Variante nachgewiesen. Sotrovimab zeigt gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland alleinig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten eine deutlich reduzierte Wirksamkeit (nachgewiesen anhand von in vitro Neutralisationstests). Aufgrund dieser deutlich reduzierten Wirksamkeit sind die in der Studie COMET-ICE beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind, nicht übertragbar.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>vorliegt und geht von einer wahrscheinlich reduzierten Wirksamkeit gegenüber diesen Varianten aus [5,6].“</i></p> <p>Position von GSK:</p> <p>Aus Sicht von GSK ist eine Berücksichtigung der jeweils vorherrschenden Virusvariante bei Auswahl der geeigneten Therapie unabdingbar. Aus diesem Grund ist es GSK ein großes Anliegen, schnellstmöglich in-vitro Daten für neue Virusvarianten zu generieren und öffentlich zugänglich zu machen sowie durch einen kontinuierlichen Dialog mit der EMA in die Fachinformation aufzunehmen (siehe hierzu die kürzlich aktualisierte Fachinformation (²GSK, 2022)). Auf Grund der Tatsache, dass die Generierung klinischer Daten äußerst zeitintensiv ist, neue Varianten jedoch innerhalb kurzer Zeiträume entstehen können, dienen solche in-vitro Daten an Pseudo- und Lebendviren zur Einschätzung der Wirksamkeit des Antikörpers gegenüber Virusvarianten. Hierbei ist zu beachten, dass die klinische Übertragbarkeit von in-vitro Daten nicht uneingeschränkt vorgenommen werden kann und es keinen standardisierten Ansatz oder Assay zur in-vitro-Bewertung der Neutralisationskapazität gibt.</p> <p>Zusätzlich weist Sotrovimab (bzw. die Mutter-Substanz S309) einige Besonderheiten auf, die bei der Beurteilung von in-vitro-Daten Berücksichtigung finden sollten und die – bei aller Vorsicht - die</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vermutung zulassen, dass die klinische Wirksamkeit von Sotrovimab gegenüber Virusvarianten womöglich höher ist, als in-vitro Testungen ergeben.</p> <p>Zu diesen Besonderheiten zählen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sotrovimab entwickelt seine Wirksamkeit nicht durch Bindung an den ACE-2-Rezeptor, sondern durch Interaktion mit Lektin-Präzeptoren. Lempp et al. zeigten, dass im Bereich der Rezeptor-bindenden Domäne ansetzende Antikörper (wie Sotrovimab) zwar eine geringere Aktivität an ACE-2-überexprimierenden Zellen aufweisen, Lektin-vermittelte Infektionen jedoch wirksam verhindern. Dies führt insbesondere dann zu verzerrten Ergebnissen, wenn Assays mit ACE-2-überexprimierenden Zellen zum Einsatz kommen (³Lempp, et al., 2021) – was bei den meisten (mit Ausnahme von ⁴Iketani, et al., 2022) der von der Fachgruppe COVRIIN herangezogenen Publikationen der Fall ist (⁵COVRIIN, 2022). 2) Im Zuge der Entwicklung von Sotrovimab wurden die dem Antikörper zugehörigen Effektorfunktionen erhalten. Dies zeigt sich in-vitro als Antikörper-abhängige Zellzytotoxizität und Antikörper-abhängige Zellphagozytose. Beiden Mechanismen gemein ist eine, durch den Antikörper ausgelöste, Rekrutierung 	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Immunsystems, welche zu Apoptose infizierter Zellen, T-Zell-Stimulierung und Beseitigung des Virus führt (⁶Pinto, et al., 2020). Eine aktuelle Studie zeigte in einer Kombination aus in-vitro und in-vivo Untersuchungen am murinen Modell, dass S309 (die Muttersubstanz von Sotrovimab) trotz in-vitro reduzierter Neutralisationskapazität (in diesem Falle gegenüber Omikron BA.2) in-vivo das inflammatorische Geschehen in der Lunge reduzierte (⁷Case, et al., 2022). Weiterhin kamen die Autoren, auf Grund nur geringer Korrelation von Neutralisationsaktivität in-vitro und Reduktion der Viruslast in-vivo (i.e. trotz reduzierter Neutralisationsaktivität deutliche Senkung der Viruslast), zum Ergebnis, dass neben der bloßen Virusneutralisation ein weiterer Mechanismus die Wirkung von S309 ergänzen müsse. Zu diesem Zweck wurden weitere in-vivo Untersuchungen mit S309 durchgeführt – in einem Fall mit den, wie im Handelspräparat, erhaltenen Effektormechanismen, im anderen Fall wurden diese ausgeschaltet. Während es in beiden Experimenten zur Reduktion der Viruslast im Lungen- und Nasengewebe kam, kam es nur beim Einsatz der Substanz mit erhaltenen Effektormechanismen zu einem signifikanten Abfall von Virus-RNA und infektiösem Virus in der Lunge (⁷Case, et al., 2022).</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie</i></p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Position von GSK:</p> <p>Nicht zuletzt aus oben genannten Gründen sollten in-vitro Daten mit klinischer Evidenz kombiniert werden. Da die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien zeitlich nicht mit der Entstehung neuer Varianten mithalten kann, kommen Real-World-Daten eine wichtige Rolle zu: Wiewohl diese nicht den hohen methodischen</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anspruch randomisiert kontrollierter klinischer Studien erfüllen, erlauben sie – insbesondere in Zusammenschau mit in-vitro Daten - eine Einschätzung der klinischen Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Virusvarianten. Es ist zu berücksichtigen, dass auch Real-World-Evidenz immer mit zeitlichem Versatz zum Auftreten der Virusvarianten vorliegt und daher überwiegend retrospektive Aussagen zulässt (die dann einen Abgleich mit in-vitro Daten ermöglichen). Aus diesem Grund legt GSK eine Auswahl von Real-World-Daten zu den Omikron-Varianten BA.1 und BA.2 vor. Anzumerken ist, dass unter diesen Subvarianten im Verhältnis zu früheren Varianten niedrigere Hospitalisierungsraten verzeichnet wurden, was in Zusammenschau mit den kleinen Fallzahlen der Studien den Nachweis signifikanter Unterschiede meist nicht möglich macht. Eine retrospektive Kohortenstudie aus den USA untersuchte die Wirksamkeit von Sotrovimab und Remdesivir bei Hochrisiko-Patienten mit COVID-19 während der Omikron-Welle (27.12.2021-4.2.2022; Remdesivir: n=82; Sotrovimab: n=88; Vergleichsgruppe ohne Behandlung: n=90). Als Besonderheit ist anzumerken, dass im Sotrovimab-Arm ein signifikant höherer Anteil (92%) immunkompromittierter Patienten (Z.n. Organ-Transplantation, Chemotherapie, humorale Immundefizienz) verzeichnet wurde. Für die Behandlung mit Sotrovimab ergab sich ein reduziertes Risiko für Hospitalisierung/Notaufnahme (<29 Tage nach Symptombeginn) von 8% vs. 23,3% (OR = 0,28; 95%-KI = 0,11–0,71; vs. Vergleichsgruppe</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ohne Behandlung). Im Vergleich von Sotrovimab mit Remdesivir ergab sich kein Unterschied in der Inzidenz für Hospitalisierung/Notaufnahme (⁸Picciricco, et al., 2022). Martin-Bondel et al. verglichen in einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie die Wirksamkeit (Vermeidung von Hospitalisierung/Tod; Viruslast, Resistenzenentwicklung) von Sotrovimab bei Patienten mit Omikron BA.1 vs. BA.2 (n=190; 25% der Patienten mit BA.2 (n=47): 72% (n=136) immunkompromittiert; 77% (n=143) mit ≥3 Impfungen). Es ergab sich eine vergleichbar niedrige Rate von Hospitalisierungen unter Sotrovimab während durch Omikron BA.2 und BA.1 ausgelösten Wellen der Pandemie; Todesfälle wurden nicht beobachtet. Auch der Abfall der Viruslast unter Behandlung zeigte keinen Unterschied in Abhängigkeit von der vorliegenden Variante (⁹Martin-Blondel, et al., 2022). Diese Ergebnisse sind insbesondere interessant, als sich für Omikron BA.1 in-vitro keine reduzierte Wirksamkeit von Sotrovimab zeigte, wohingegen diese bei Omikron BA.2 leichte Einschränkungen aufwies (²GSK, 2022;¹⁰Park, et al., 2022).</p> <p>Ausblick:</p> <p>Um auch künftig therapeutische Entscheidungen durch eine möglichst umfassende Evidenzbasis zu unterstützen, generiert GSK aktuell und perspektivisch in wissenschaftlichen Kooperationen neben in-vitro</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daten auch weitere Evidenz aus dem klinischen Alltag sowie in Form von randomisiert kontrollierten Studien.	
S. 7	<p>(2) Ausschluss der 12 – 17-Jährigen von der Nutzenbewertung <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u> <i>„Gemäß Studienplanung sollten in die Studie COMET-ICE ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Allerdings kam es zu vereinzelt 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.“</i></p> <p>Position von GSK: Aus Sicht von GSK ist eine Übertragung der Studienergebnisse von COMET-ICE auf die Population der 12- bis 17-jährigen Patientinnen und Patienten mittels Extrapolation im Sinne der Vorgehensweise der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) möglich. Die EMA hat für die Zulassung von Sotrovimab für Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit für Erwachsene aus der</p>	Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen keine Daten vor. Da keine Daten vorliegen, kann auch keine differenzierte Aussage zur Wirkung bei den unterschiedlichen Virusvarianten vorgenommen werden. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab somit nicht belegt.

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie 214367 (COMET-ICE) mittels Extrapolation auf die Jugendlichen übertragen. Grund dafür ist, dass in der Studie 214367 (COMET-ICE) nur 6 von 1057 Patienten ≤ 18 Jahre alt waren. Dadurch konnte die Sicherheit und Wirksamkeit von Sotrovimab bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Mindestgewicht von 40 kg in der Studie 214367 (COMET-ICE) nicht umfassend untersucht werden. Von weiteren Studien, z. B. COMET-TAIL mit drei Jugendlichen und einer pädiatrischen Studie (COMET-PACE), liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten für Jugendliche vor.</p> <p>Ein auf klinische Pharmakologie ausgerichteter Ansatz führte zur Festlegung der Dosierung von 500 mg IV Sotrovimab sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche. Auf Grundlage eines allometrischen Skalierungsansatzes, mit Skalierungskräften für Volumen und Clearance von 1.0 bzw. 0.75, der die Auswirkungen von altersbedingten Körpergewichtsveränderungen auf die Clearance berücksichtigt, wird erwartet, dass das empfohlene Dosierungsschema einer einzelnen 500 mg Infusionsdosis von Sotrovimab bei Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, zu vergleichbaren Serumexpositionen von Sotrovimab führt, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden (67% Expositionsüberlappung). Da die Sotrovimab-Exposition bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 40 kg bis 48 kg geringfügig über der von Erwachsenen liegt, ist auch</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Risiko einer Unterdosierung bei einer Dosis von 500 mg gering (vgl. Dossier Sotrovimab, Modul 4.1, S. 39 – 40).</p> <p>Darüber hinaus spricht das bisher bei Erwachsenen nachgewiesene Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil, der ungedeckte Bedarf bei Jugendlichen und die klinische Pharmakologie, die eine Dosierung bei Jugendlichen unterstützt, für den Einsatz von Sotrovimab bei jugendlichen Patientinnen und Patienten (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg).</p>	
S. 29, 30	<p>(3) Ausmaß des Zusatznutzens <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u> <i>„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.“</i></p>	<p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Auswertungen zur Hospitalisierung vor, denen jeweils eine unterschiedliche Dauer der Hospitalisierung zugrunde liegt.</p> <p>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 im Dossier nicht vor. Es wird davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung</p>

<p>Position von GSK:</p> <p>Das IQWiG zieht zwar den Endpunkt „Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29“ der Studie 214367 (COMET-ICE) für seine Nutzenbewertung heran, berücksichtigt jedoch ohne weitere Begründung nur eine Einzelkomponente des, gemäß Protokoll als „Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 oder Tod bis Tag 29“ präspezifizierten kombinierten Endpunktes („Composite Estimands“ Strategie). Eine Nichtberücksichtigung des präspezifizierten kombinierten Endpunkts oder die Bewertung der Einzelkomponente „Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19“, ohne Berücksichtigung der beiden bis Tag 29 im Kontrollarm der Studie aufgetretenen Todesfälle, betrachtet GSK als nicht sachgerecht. Das erschließt sich auch aus den Details zu den beiden Todesfällen, die in dem mit dem Dossier eingereichten Studienbericht (¹¹GSK, 2021) ausführlich, als Fallbeschreibungen in Abschnitt 12, sowie in den Tabellen 10, 15 und 35 beschrieben wurden. Es zeigt sich, dass die beiden verstorbenen Patienten eine schwere und/oder kritische respiratorische COVID-19 entwickelt haben.</p> <p>Patient 010513 wurde ab Tag 3 nach Verabreichung der Studienmedikation (Kontrollarm) bis zu seinem Versterben an Tag 20 mittels Gesichtsmaske beatmet (Kategorie 2 gemäß der Bewertungskriterien für die Entwicklung einer schweren COVID-19) (siehe ergänzend dazu ¹²GSK, 2021). Dieser Patient wurde, gemäß der im Analyseplan präspezifizierten ordinalen Skala für die Bewertung der Schwere der respiratorischen COVID-19 (Abschnitt 5.3.1.5, ¹³GSK, 2021), für den kombinierten Endpunkt, wie auch im Dossier Tabelle 4-29 beschrieben, nur für die höchste Stufe dieser Skala, dem Tod, bewertet, wobei er auch das schwächere Kriterium für die Entwicklung einer schweren respiratorischen COVID-19 erfüllt hat.</p>	<p>nach Ermessen des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin erfolgte.</p> <p>Für die 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.</p>
---	---

<p>Patient 010089 verstarb zu Hause an Tag 5 nach Verabreichung der Studienmedikation (Kontrollarm), demselben Tag an dem der Beginn einer COVID-19 Pneumonie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurde. Aufgrund der schnellen Verschlechterung der zuhause aufgetretenen COVID-19 Pneumonie, wurde eine entsprechende Behandlung (Beatmung) nicht mehr durchgeführt (siehe ergänzend dazu ¹²GSK, 2021).</p> <p>Beide Patienten sollten daher, unabhängig von ihrem Tod, als Patienten mit der Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 bewertet und gezählt werden.</p> <p>Damit zeigt sich, sowohl für den im Dossier dargestellten kombinierten Endpunkt wie auch für die vom IQWiG herangezogene Einzelkomponente, eine Häufigkeit der Patientinnen und Patienten von n=7 (1,3%) für Sotrovimab und n=28 (5,3%) für den Kontrollarm. Mit einem Relativen Risiko von RR=0,25 und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall von [0,11; 0,57] ergibt sich, nach der Berechnungsmethode des IQWiG (Tabelle 13 der IQWiG Bewertung) und für die hier relevante Endpunktkategorie „schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen (KI. <0,75 und Risiko ≥5% in mindestens einem Behandlungsarm)“, ein erheblicher Zusatznutzen.</p> <p>Im Weiteren wurde nicht begründet, warum das IQWiG genau diesen Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzieht und die Endpunkte zu Hospitalisierungen, darunter der primäre Endpunkt der Studie, nur ergänzend dargestellt werden.</p> <p>Auch für diese in Tabelle 13 der IQWiG Bewertung ergänzend dargestellten Ergebnisse wurden vom IQWiG lediglich Einzelkomponenten von präspezifizierten kombinierten Endpunkten berücksichtigt. So auch für den primären Endpunkt der Studie „Hospitalisierung >24h aufgrund jeglicher Ursache oder Tod bis Tag</p>	
---	--

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>29“. Für folgende, in Tabelle 13 der IQWiG Bewertung dargestellten Ergebnisse, wurde nach der Berechnungsmethode des IQWiG jeweils ein erheblicher Zusatznutzen gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Hospitalisierung >24h aufgrund jeglicher Ursache Tag 29“: n=6 (1,2%) vs. n=29 (5,5%); RR=0,21 mit 95%-KI: [0,09; 0,50] • „Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache Tag 29“ n=7 (1,3%) vs. n=29 (5,5%); RR=0,24 mit 95%-KI: [0,11; 0,55] • „Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache Tag 90“ n=11 (2,1%) vs. n=31 (6,0%); RR=0,36 mit 95%-KI: [0,18; 0,70] <p>Für jeden dieser drei Endpunkte der Endpunktkategorie „schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen (KI₀ <0,75 und Risiko ≥5 % in mindestens einem Behandlungsarm)“ zeigt sich, wie für den primären Endpunkt der Studie, ein erheblicher Zusatznutzen.</p> <p>Wie das IQWiG zutreffend feststellt: „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</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>COVID-19 erfasst werden.“, werden von einigen Patientinnen und Patienten mit schwerem COVID-19 Verlauf mehrere unterschiedliche Endpunkte zur Morbidität erreicht.</p> <p>Um diese Überschneidung der Endpunkte zu berücksichtigen und alle Patientinnen und Patienten mit einem schweren COVID-19 Verlauf jeweils nur einmal in diese Auswertung aufzunehmen, wurden die folgenden Endpunkte/Einzelkomponenten für den Zeitraum der primären Studiauswertung, bis Tag 29, auf Patientenebene zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gesamtmortalität Tag 29• Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 Tag 29• Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19 Tag 29• Hospitalisierung >24 h aufgrund jeglicher Ursache Tag 29• Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache Tag 29• Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache Tag 29	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<p>Ein Patient, der mindestens einen der genannten Endpunkte erreicht hat, wurde einmalig für diese zusammenfassende Auswertung gezählt.</p> <p>Für die Kombination dieser patientenrelevanten Endpunkte ergibt sich folgendes Ergebnis:</p> <table border="1" data-bbox="286 735 1205 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 735 824 836">Endpunkt (Tag 29)</th> <th data-bbox="824 735 1010 836">Sotrovimab N=528 n (%)</th> <th data-bbox="1010 735 1205 836">Kontrolle N=529 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 836 824 879">Gesamtmortalität (Tag 29)*</td> <td data-bbox="824 836 1010 879">0</td> <td data-bbox="1010 836 1205 879">2 (0,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 879 824 951">Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19</td> <td data-bbox="824 879 1010 951">7 (1,3)</td> <td data-bbox="1010 879 1205 951">26 (4,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 951 824 1051">Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19</td> <td data-bbox="824 951 1010 1051">4 (0,8)</td> <td data-bbox="1010 951 1205 1051">4 (0,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1051 824 1123">Hospitalisierung >24 h aufgrund jeglicher Ursache</td> <td data-bbox="824 1051 1010 1123">6 (1,2)</td> <td data-bbox="1010 1051 1205 1123">29 (5,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1123 824 1195">Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache</td> <td data-bbox="824 1123 1010 1195">7 (1,3)</td> <td data-bbox="1010 1123 1205 1195">29 (5,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1195 824 1267">Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache</td> <td data-bbox="824 1195 1010 1267">0</td> <td data-bbox="1010 1195 1205 1267">9 (1,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1267 824 1342" rowspan="2">GESAMT (jeder Patient wird einmal gezählt)</td> <td data-bbox="824 1267 1010 1307">11 (2,1)</td> <td data-bbox="1010 1267 1205 1307">32 (6,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="824 1307 1205 1342">RR=0,34; 95%-KI: [0,18; 0,68]</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt (Tag 29)	Sotrovimab N=528 n (%)	Kontrolle N=529 n (%)	Gesamtmortalität (Tag 29)*	0	2 (0,4)	Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19	7 (1,3)	26 (4,9)	Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19	4 (0,8)	4 (0,8)	Hospitalisierung >24 h aufgrund jeglicher Ursache	6 (1,2)	29 (5,5)	Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache	7 (1,3)	29 (5,5)	Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache	0	9 (1,7)	GESAMT (jeder Patient wird einmal gezählt)	11 (2,1)	32 (6,0)	RR=0,34; 95%-KI: [0,18; 0,68]		
Endpunkt (Tag 29)	Sotrovimab N=528 n (%)	Kontrolle N=529 n (%)																										
Gesamtmortalität (Tag 29)*	0	2 (0,4)																										
Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19	7 (1,3)	26 (4,9)																										
Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19	4 (0,8)	4 (0,8)																										
Hospitalisierung >24 h aufgrund jeglicher Ursache	6 (1,2)	29 (5,5)																										
Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund jeglicher Ursache	7 (1,3)	29 (5,5)																										
Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache	0	9 (1,7)																										
GESAMT (jeder Patient wird einmal gezählt)	11 (2,1)	32 (6,0)																										
	RR=0,34; 95%-KI: [0,18; 0,68]																											

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>* Eine zusätzliche Berücksichtigung der Gesamtmortalität bis Tag 90 (2 weitere Todesfälle im Kontrollarm) ergibt keine Änderung in der Gesamtzahl der betroffenen Patienten, da beide nach Tag 29 verstorbenen Patienten bereits vor Tag 29 eine kritische respiratorische COVID-19 (Kategorie 4) entwickelt haben.</p> <p>Referenz: (¹⁴GSK, 2022)</p> <p>Auch bei dieser Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte auf Patientenebene ergibt sich für die hier relevante Endpunktkategorie „schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen (KI₀ <0,75 und Risiko ≥5 % in mindestens einem Behandlungsarm)“ ein erheblicher Zusatznutzen nach der Berechnungsmethode des IQWiG (Tabelle 13 der IQWiG Bewertung).</p> <p>Aus den beobachteten signifikanten und medizinisch relevanten Effekten in den unterschiedlichen Endpunkten zur Morbidität ergibt sich insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der ZVT.</p>	
S. 30	(4) SF-12 Hybrid (+ FLU PRO Plus) <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u>	In der Studie COMET-ICE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 Hybrid erhoben. Aus dem Dossier des

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„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.“</i></p> <p>Der SF-12 Hybrid entspricht dem Fragebogen “SF-12v2 Daily Enhanced – Crisis Impact” von QualityMetric (¹⁵Quality Metrics, 2020). Der Fragebogen besteht aus der kompletten Version des SF-12v2 und aus ergänzenden Fragen zu den Domänen Vitalität und körperliche Rollenfunktion des SF-36v2, jeweils mit einem 24-stündigen Erinnerungszeitraum („Recall period“). Die Auswertung des SF-12v2 und der beiden Domänen des SF-36v2 erfolgte gemäß der für diese Fragebogen vorgegebenen offiziellen Regeln des Fragebogenentwicklers.</p> <p>Zusätzlich ergänzt wurde der “SF-12v2 Daily Enhanced – Crisis Impact” Fragebogen mit zwei unabhängigen Fragen zum aktuellen allgemeinen Gesundheitszustand. Für die erste Frage sollte der aktuelle Gesundheitszustand mit dem Gesundheitszustand von vor einem Jahr verglichen werden, während mit der zweiten Frage der Unterschied des aktuellen Gesundheitszustands im Vergleich zum Gesundheitszustand von vor der COVID-19 Krise bewertet werden</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers 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 pharmazeutische Unternehmer 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. Die Validität der erweiterten Form ist jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht nachgewiesen worden. Unabhängig von der Validität der Erweiterung wären unter diesen Voraussetzungen grundsätzlich Auswertungen zum SF-12 ohne die Erweiterungen möglich, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant wären.</p> <p>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 vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für den SF-12 Hybrid sind damit des Fragebogens für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sollte. Diese beiden Fragen wurden bei der Auswertung der Fragen des SF-12v2 und des SF-36v2 nicht einbezogen.</p> <p>Aus Sicht von GSK sind die Responderanalysen des SF-12v2, mit den aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten als Non-Responder ersetzten fehlenden Werten, für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Sie basieren auf dem validierten und patientenrelevanten Fragebogen SF-12v2 und umfassen die gesamte ITT Population. Aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für die Patienten, sollten patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, auch bei eingeschränkter Aussagekraft, in die Nutzenbewertung einbezogen werden. So auch die im Dossier dargestellten und die gesamte ITT Population umfassenden Responderanalysen des FLU-PRO Plus.</p>	
S. 31	<p>(5) Dauer der Infusion</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„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</i></p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Versorgung übertragbar sind, bleibt daher ebenfalls unklar. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).“</i></p> <p>Position von GSK:</p> <p>Während in der COMET-ICE-Studie die Infusion über 60 Minuten verabreicht wurde, betrug die Infusionsdauer in der Studie BLAZE-4 30 Minuten. Die aus dieser Studie generierten Sicherheitsdaten zeigen, dass keine SUEs oder Infusions-bedingten Reaktionen beobachtet wurden. Da Unterschiede zwischen den Patientenpopulation in COMET-ICE und BLAZE-4 von Zulassungsbehörden als irrelevant für das Auftreten Infusions-bedingter Reaktionen erachtet wurden, erfolgte die Zulassung für die Infusion über 30 Minuten (¹⁶TGA, 2021). Die Europäische Zulassungsbehörde EMA berücksichtigte die Daten aus BLAZE-4 im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu Sotrovimab (¹⁷EMA, 2021).</p>	
S. 46 – 47	<p><i>(6) Patientenzahlen</i></p> <p><u><i>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</i></u></p> <p><i>„Insgesamt ist die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – wie der pU selbst thematisiert – mit Unsicherheit behaftet. [...] Um auf diejenigen Patientinnen und</i></p>	<p>Die Virusvarianten, bei denen Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr in Deutschland.</p> <p>Dementsprechend finden sich derzeit in Deutschland nur Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Position von GSK:	<p><i>Patienten einschränken zu können, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19-Verlaufsform besteht, legt der pU Angaben aus einer Querschnittsbefragung (JoHM_S2_2021_Risikogruppen_-COVID_19) 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. [...] 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). [...] 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 (casirivimab-imdevimab_nutzenbewertung) wurde seitens des IQWiG eine alternative Berechnung basierend auf den hospitalisierten Fällen vorgestellt, die auch mit Unsicherheiten verbunden ist.“</i></p>	<p>sind, gegen die Sotrovimab eine deutlich eingeschränkte Wirksamkeit aufweist.</p> <p>Bei der Entscheidung über den Einsatz von Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19 sollen Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Sotrovimab berücksichtigt werden.</p> <p>Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests aufweist, kommt derzeit eine Behandlung mit Sotrovimab regelhaft nicht in Frage. Nur bei Patientinnen und Patienten mit relevanter Immunsuppression und/oder prolongierter Virusausscheidung kann im Einzelfall der Einsatz von Sotrovimab als Kombinationstherapie mit Virostatika erwogen werden.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>GSK stimmt der Bewertung des IQWiG hinsichtlich der Unsicherheiten bei der Berechnung der Patientenpopulation zu. Vor dem Hintergrund des Ausschlusses der 12- bis 17-Jährigen sowie der Tatsache, dass die Befragung zu den Risikofaktoren in der GEDA-Studie erst ab 15 Jahren erfolgte (¹⁸Rommel, et al., 2021) und das Risiko der Gesamtbevölkerung nur mit Unsicherheit auf die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Sotrovimab übertragen werden kann, stellt GSK die für die zur Nutzenbewertung herangezogene Patientenpopulation ab 18 Jahren nochmals anteilig dar. Die Berechnung erfolgte dabei nach denselben vier Schritten, die im Dossier ausführlich dargestellt wurden.</p> <p>Für das Jahr 2022 wurden somit 1.663.765 Patienten [991.756; 2.335.775] ab 18 Jahren erfasst, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht und somit für Sotrovimab in Frage kommen. Weitere Angaben, mitunter zur Prognose der Fallzahlen, sind den zugehörigen Excel-Dateien zu entnehmen (¹⁹GSK, 2022).</p> <p>Es ist offensichtlich, dass die genaue Bestimmung der Zielpopulation vor dem Hintergrund der COVID-19 Pandemie äußerst komplex und mit massiver Unsicherheit behaftet ist. GSK hält es aufgrund der SARS-CoV-2 Herausforderung, vor der das deutsche Gesundheitssystem nach wie vorsteht, für wünschenswert, dass basierend auf den verfügbaren Daten die Zielpopulation(en) abgeschätzt werden – zum</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beispiel auch in Zusammenarbeit von IQWiG und pharmazeutischen Unternehmen.	
S. 50	<p>(7) Jahrestherapiekosten</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„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 \geq 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.“</i></p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier.</p> <p>Sotrovimab ist nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Der Preis des Arzneimittels wird daher den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier entnommen.</p> <p>Für die Anwendung von Sotrovimab wird entsprechend der Monoklonale-Antikörper-Verordnung (MAKV; gültig bis 7. April 2023) eine einheitliche pauschale Vergütung für vertragsärztliche Leistungen gewährt. Die Vergütung für die Anwendung von Sotrovimab bei einem mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten beträgt 360 €.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von GSK:</p> <p>GSK stimmt der Bewertung des IQWiG zu, dass es derzeit nicht möglich ist, die EBM-Ziffer 02100 und die EBM-Ziffer 01510 gleichzeitig abzurechnen, da dies im EBM-Katalog (Fassung vom 01.07.2022) ausgeschlossen wird. Das IQWiG hat außerdem angeführt, dass GSK die MAKV bei der Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt hat. GSK hat die MAKV bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in Modul 3.3. nicht berücksichtigt, da diese nach aktuellem Stand (05.09.2022) zum 25.11.2022 ausläuft. Nach Ablauf der MAKV sind die zusätzlichen Leistungen über Gebührenordnungspositionen (GOP) des EBM-Katalogs abzurechnen. Aus diesem Grund stellt GSK die Kosten für beide Szenarien (MAKV und EBM-Katalog) dar. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten entspricht dem Vorgehen der im Dossier dargestellten Berechnung (Modul 3, S. 48 ff.). Lediglich die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weicht in beiden Szenarien vom Vorgehen im Dossier ab.</p> <p><u>Verabreichung von Sotrovimab bei Gültigkeit der MAKV</u></p> <p>Solange die MAKV gültig ist, erfolgt die Abrechnung der Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers über die GOP 88400 „Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei einem mit dem</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patienten“. Die Pauschale deckt alle Leistungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern erbracht werden, ab.</p> <p>Insgesamt ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 3.350,17€, die sich aus den folgenden Einzelkosten zusammensetzen (²⁰GSK, 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro: 2.990,17 • Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro: 360,00 • Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro: 0,00 <p><u>Verabreichung von Sotrovimab nach Ablauf der Gültigkeit der MAKV</u></p> <p>Nach Ablauf der MAKV sind die bei der Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers anfallenden Kosten über GOPs aus dem EBM-Katalog abzurechnen. Im Dossier hat sich GSK mithilfe der GOP 01510 „Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung; Dauer mehr als 2 Stunden“ (49,91€) an die entstehenden Kosten angenähert. Es existiert derzeit noch keine passende GOP, die die speziellen Anforderungen an eine Antikörpergabe mit Beobachtung</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Betreuung für eine COVID-19 positive Person abdeckt. Für die Verabreichung der Infusion und anschließende Überwachung der Patientinnen und Patienten muss sichergestellt werden, dass dies in einem gesonderten Bereich mit Isolationsschutz stattfindet, da es sich bei den zu behandelnden Personen um COVID-19-positive und somit infektiöse Patientinnen und Patienten handelt. Die räumliche Trennung sowie weitere Sicherheitsmaßnahmen wie beispielsweise Schutzkleidung führen zu einem hohen Aufwand für den Leistungserbringer. Aus den genannten Gründen ist es notwendig, dass eine neue EBM-Ziffer geschaffen wird, die den entstehenden Aufwand vergütet.</p> <p>Bei der Abrechnung der zusätzlichen Leistungen anhand des EBM-Katalogs entstehen theoretische Jahrestherapiekosten in Höhe von 3.111,08€, die sich aus den folgenden Einzelkosten zusammensetzen (²⁰GSK, 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro: 2.990,17 • Angenäherte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro: 49,91 • Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro: 71,00 	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1404 Sotrovimab (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A22-56) 2022 02.09.2022. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-56.html>.
2. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 02.09.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023579>.
3. Lempp FA; Soriaga L; Montiel-Ruiz M; Benigni F; Noack J; Park Y-J, et al. Membrane lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence the neutralizing activity of different classes of antibodies. *bioRxiv*. 2021: 2021.04.03.438258.
4. Iketani S; Liu L; Guo Y; Liu L; Chan JF-W; Huang Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. 2022; 604(7906): 553-6.
5. COVRIIN, Fachgruppe am Robert Koch Insitut. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion 2022 19.08.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile.
6. Pinto D; Park Y-J; Beltramello M; Walls AC; Tortorici MA; Bianchi S, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*. 2020; 583(7815): 290-5.
7. Case JB; Mackin S; Errico J; Chong Z; Madden EA; Guarino B, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *bioRxiv*. 2022: 2022.03.17.484787.
8. Piccicacco N; Zeitler K; Montero J; Faughn J; Silbert S; Kim K. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022.
9. Martin-Blondel G; Marcelin A-G; Soulié C; Kaisaridi S; Lusivika-Nzinga C; Dorival C, et al. Sotrovimab to prevent severe COVID-19 in high-risk patients infected with Omicron BA. 2. *Journal of Infection*. 2022.
10. Park Y-J; Pinto D; Walls AC; Liu Z; De Marco A; Benigni F, et al. Imprinted antibody responses against SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *bioRxiv*. 2022: 2022.05.08.491108.
11. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Report for the VIR-7831-5001 study (Day 29 analysis): A Phase II/III randomised, multi-center, doubleblind, 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. 2021 30.09.2021.
12. GSK, GlaxoSmithKline. Listing 15 - Listing of Fatal Serious Adverse Events. 2021 29.06.2021.
13. GSK, GlaxoSmithKline. A 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 outpatients. 2021 29.01.2021.
14. GSK, GlaxoSmithKline. Listing Morbiditäts-Endpunkte (214367 (COMET ICE)). 2022 31.08.2022.
15. Quality Metrics. Your Health and Well-Being (SF-12v2) 2020 26.08.2022. Available from: <https://www.qualitymetric.com/health-surveys-old/the-sf-12v2-health-survey/>.

16. TGA, Therapeutics Goods Administration (Australia). Australian public assessment report for Sotrovimab 2021 16.08.2022. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-sotrovimab-210820.pdf>.
17. EMA, European Medicines Agency. CHMP assessment report Xevudy 2021 16.08.2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xevudy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
18. Rommel A; Treskova-Schwarzbach M; Scholz S; von der Lippe E. Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. 2021.
19. GSK, GlaxoSmithKline. Neuberechnung Population ab 18 Jahre. 2022 25.08.2022.
20. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Jahrestherapiekosten (JTK) Stellungnahme. 2022 23.08.2022.

5.2 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	22. August 2022
Stellungnahme zu	Sotrovimab (Xevudy®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG beschreibt, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier deutlich höher liegt als vorhergehenden Verfahren. Im Abgleich mit dem Verfahren zu Remdesivir [1] liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier deutlich höher. Der maßgebliche Unterschied zwischen den Patientenzahlen in der vorliegenden Herleitung und dem Verfahren zu Remdesivir ist hierbei nicht auf die unterschiedlichen Altersbereiche der Anwendungsgebiete zurückzuführen, sondern liegt in dem methodischen Vorgehen begründet.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Während es grundsätzlich möglich ist, eine Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation rechnerisch abzuschätzen und den Pandemie-immanenten Unsicherheiten über eine Spanne Rechnung zu tragen [2, 3], stellt sich zunehmend die Frage, ob die Unsicherheiten vor allem aufgrund der im Folgenden aufgeführten Aspekte nicht zwischenzeitlich so ausgeprägt sind, dass diese die Sinnhaftigkeit dieser Schätzung grundsätzlich in Frage stellen:</p>	<p>Die Virusvarianten, bei denen Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr in Deutschland.</p> <p>Dementsprechend finden sich derzeit in Deutschland nur Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegen die Sotrovimab eine deutlich eingeschränkte Wirksamkeit aufweist.</p> <p>Bei der Entscheidung über den Einsatz von Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19 sollen Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Sotrovimab berücksichtigt werden.</p> <p>Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests aufweist, kommt derzeit eine Behandlung mit Sotrovimab regelhaft nicht in Frage. Nur bei Patientinnen und Patienten mit relevanter Immunsuppression und/oder prolongierter Virusausscheidung kann im Einzelfall der Einsatz von Sotrovimab als Kombinationstherapie mit Virostatika erwogen werden.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Virusvarianten</u>: Bereits jetzt zeigt sich, dass sich die verschiedenen Varianten hinsichtlich ihrer Pathogenität, aber auch hinsichtlich ihrer Infektiosität und Virulenz unterscheiden, und die Art der Variante damit einen maßgeblichen Einfluss auch auf die Entwicklung der Patientenzahlen hat. Eine Voraussage der zukünftigen Varianten, resp. des Profils zukünftiger Varianten ist jedoch unmöglich. 2. <u>Kontakt- und/oder risikoreduzierende Maßnahmen</u>: Die pandemische Entwicklung ist maßgeblich geprägt von multiplen Faktoren, darunter zum einen nationale verpflichtende kontakt- und/oder risikoreduzierende Maßnahmen, aber auch nationale und internationale Reiserestriktionen, die nachweislich einen erheblichen Einfluss insbesondere auch auf die Entwicklung der Inzidenz haben. Zukünftige Maßnahmen auf nationaler oder internationaler Ebene sind jedoch nur bedingt, resp. nicht vorhersagbar. 3. <u>RKI-Datenbasis</u>: An das RKI weitergeleitet werden die COVID-19-Meldungen, die der Falldefinition des RKI entsprechen. Ein COVID-19-Fall ist dabei definiert als ein klinisches Bild von COVID-19 mit epidemiologischer oder labordiagnostischer Bestätigung oder als labordiagnostisch nachgewiesene Infektion 	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei nicht erfülltem oder nicht bekanntem klinischem Bild [4]. In Veröffentlichungen des RKI, die nicht nach Falldefinitions-kategorien differenzieren, werden nur Fälle gezählt, bei denen der labordiagnostische Nachweis mittels Nukleinsäurenachweis oder Erregerisolierung erfolgt ist. Aufgrund der zwischenzeitlich geänderten Vorgaben beispielweise hinsichtlich der Entisolierung, aber auch der nunmehr weitgehend gelockerten Reiserestriktionen in Bezug auf Testvorgaben, ist davon auszugehen, dass nurmehr in den Situationen, in denen ein Nukleinsäure-Nachweis notwendig ist, dieser auch tatsächlich durchgeführt wird. Das führt dazu, dass die vom RKI berichteten Daten naturgemäß eine deutliche Unterschätzung in nicht bekanntem Ausmaß darstellen. Erschwerend hinzu kommt, dass die Anzahl der gemeldeten COVID-19-Fälle von weiteren Faktoren wie der Aus-, resp. Überlastung der zuständigen Melde- und Gesundheitsbehörden sowie auch der Verfügbarkeit von (insbesondere auch kostenlosen) Testmöglichkeiten deutlich beeinflusst wird. Des Weiteren werden naturgemäß auch die asymptomatischen Infektionen nicht erfasst und führen weiterhin zu einer deutlichen Unterschätzung der Infektionszahlen.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Anbetracht der Unsicherheiten der jeweiligen Annäherungen an die Ermittlung der Zielpopulation stellen die Zahlen grundsätzlich eine Momentaufnahme dar und können sowohl eine deutliche Überschätzung als auch eine deutliche Unterschätzung darstellen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die Angabe der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zwar grundsätzlich möglich, in ihrer Sinnhaftigkeit für die Ausnahmekonstellation der COVID-19-Pandemie jedoch unserer Auffassung nach zu hinterfragen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>-</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf). 7. Juli 2022.
- [2] Gilead Sciences GmbH. Remdesivir (Veklury®). Modul 3A. COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). 31. März 2021.
- [3] Gilead Sciences GmbH. Remdesivir (Veklury®). Modul 3A. Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. 14. Januar 2022.
- [4] Robert Koch-Institut. Falldefinition Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2), Stand: 23. Dezember 2020.

5.3 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	05. September 2022
Stellungnahme zu	Sotrovimab (Xevudy®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.08.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Sotrovimab (Xevudy®; Vorgangsnummer 2022-05-15-D-817) nehmen.</p> <p>Sotrovimab ist angezeigt zur Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (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 [1].</p> <p>AstraZeneca beantragt derzeit bei der EMA eine Indikationserweiterung eines bereits zugelassenen Produkts für die ambulante Behandlung von COVID-19 und ist daher von dem Verfahren direkt betroffen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23ff.	<p><u>Abschnitt 2.3.2. – Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung erläutert das IQWiG, dass in der Studie COMET-ICE Patient:innen mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 ausgeschlossen wurden. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung wies dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits einen Impfschutz auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung reduzieren würde. Patient:innen mit unvollständiger Immunisierung, relevantem Risiko für unzureichendes Impfansprechen und/oder Vorliegen von Immunkompetenz, vollständiger Impfung und komplexen Risikofaktoren würden jedoch weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besitzen. Das IQWiG schlussfolgert in diesem Zusammenhang, dass ein Evidenztransfer von der ungeimpften Studienpopulation auf die vorgenannte Population mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf möglich sei [2].</p> <p><u>Anmerkungen AstraZeneca:</u></p>	<p>Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie COMET-ICE ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben</p>

<p>AstraZeneca begrüßt diese Auffassung und auch die Entwicklung der Einschätzung des IQWiG gegenüber der Nutzenbewertung zu Remdesivir vom 19.04.2022 [3], wo die Möglichkeit eines Evidenztransfers von Ungeimpften auf Geimpfte grundsätzlich ausgeschlossen wurde. Die Tatsache, dass jedoch auch nach erfolgter Impfung, beispielsweise in den oben genannten Fällen (u.a. unvollständigem/unzureichendem Impfansprechen und/oder Vorliegen von Immunkompetenz sowie vollständiger Impfung und Vorliegen von komplexen Risikofaktoren), nach wie vor ein Risiko für einen schweren Verlauf bestehen kann, wurde hierbei noch außer Acht gelassen.</p> <p>Impfungen gegen SARS-CoV-2 bieten nach wie vor keinen vollständigen Schutz vor SARS-CoV-2-Infektion, COVID-19 und einem schweren COVID-19-Verlauf. Aktuelle Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI) zeigen unter Personen mit Auffrischimpfung beispielsweise eine Impfeffektivität gegen eine Hospitalisierung von 61% bis 85% [4]. Die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs ist außerdem mit erhöhten Sterblichkeitsraten im Krankenhaus sowie einem erhöhten langfristigen Sterblichkeitsrisiko nach der Entlassung verbunden. Zwischen August 2021 und Januar 2022 in den USA durchgeführte Studien belegen, dass die Sterblichkeitsraten im Krankenhaus selbst nach zwei oder drei Impfdosen hoch sind (10,3% bzw. 7,1%) [5].</p> <p>Es verbleibt somit auch bei geimpften Patient:innen ein bedeutendes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung, den es aufgrund der assoziierten Mortalität, der Beeinträchtigung der Erholungsrate, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Auswirkungen auf die mentale Gesundheit und Erwerbstätigkeit der Patienten zu vermeiden gilt [6, 7, 8].</p>	<p>impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation b) unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.</p> <p>Des Weiteren wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen in Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie die Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, nicht nachgewiesen.</p> <p>Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse 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, grundsätzlich möglich.</p>
---	--

<p>Generell besteht bei Patient:innen ab einem höheren Alter (über 50 – 65 Jahre) und/oder mit bestimmten Vorerkrankungen, wie z.B. chronische Lungen-, Herz- oder Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, immunsupprimierende Erkrankungen oder Therapien grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf, sowohl bei Ungeimpften als auch bei Grundimmunisierten [9, 10]. Besonders hervorzuheben sind dabei Patient:innen mit eingeschränkter Immunfunktion. Eine verringerte und teilweise verzögerte Immunantwort mit niedrigeren Antikörperkonzentrationen als bei den gesunden Kontrollpopulationen wurde bereits bei Patient:innen mit einer weniger ausgeprägten Immundefizienz beschrieben. Patient:innen mit einer ausgeprägten Immundefizienz entwickeln wenig bis gar keine Immunantwort, weder nach einer Infektion noch nach einer Impfung [11]. Für diese Patient:innen besteht ein besonders erhöhtes Risiko für ein Nicht-Ansprechen, bzw. eine nicht ausreichende Immunantwort, auf die Impfungen gegen SARS-CoV-2, sodass im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion keine schnelle und adäquate Immunreaktion erfolgen kann [9, 10].</p> <p>Ferner muss das Nachlassen des Impfschutzes mit fortschreitender Zeit berücksichtigt werden [12, 13]. Die Immunantwort und somit die Schutzwirkung gegen SARS-CoV-2 sind folglich u.a. vom individuellen Gesundheitszustand der Patient:innen, von der Anzahl der Impfungen und dem Zeitpunkt der letzten Impfung abhängig.</p> <p>Die zuvor aufgeführten Faktoren spiegeln sich auch in der Zahl der Impfdurchbrüche mit COVID-19 und nachfolgender Hospitalisierungen wider. Aktuell ist unter den symptomatischen COVID-19-Fällen der Anteil an Personen mit Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung deutlich größer als der Anteil ungeimpfter Personen [4]. Zudem ist etwa 1/3</p>	
--	--

S. 41	<p>der hospitalisierten COVID-19-Fälle grundimmunisiert oder hatte mindestens eine Auffrischimpfung [14].</p> <p>Somit ist nicht nur unter ungeimpften Patient:innen, sondern auch unter mindestens einmalig gegen SARS-CoV-2 geimpften Patient:innen ein spürbarer Mehrwert einer antiviralen Therapie oder einer Antikörpertherapie bezüglich der Vermeidung eines schweren COVID-19-Verlaufs sowie der Krankheitsfolgen zu erwarten, sodass diese Patient:innen, insbesondere die mit einem Risikoprofil, durchaus auch eine relevante zu therapierende Gruppe darstellen.</p> <p>In den aktuellen deutschen Leitlinien zur ambulanten medikamentösen Therapie von Patient:innen mit COVID-19 wird der Anwendungsbereich antiviraler Arzneimittel und monoklonaler Antikörper nicht nur auf Ungeimpfte eingeschränkt. Auch immunsupprimierte Patient:innen mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, kommen für eine Behandlung grundsätzlich infrage [15]. Im Zusammenhang mit den genannten Einflussfaktoren auf die Immunantwort gegen SARS-CoV-2 sollte sich die Feststellung einer Behandlungsindikation deshalb aus Sicht von AstraZeneca primär an der individuellen Situation, unabhängig vom Impfstatus, der jeweiligen Patient:innen orientieren.</p> <p>Die aktuelle Einschätzung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung von Sotrovimab spiegelt die dargestellte Situation wider. Außerdem stimmt sie auch mit der Auffassung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) überein, die sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertung von Remdesivir im gleichen Anwendungsgebiet zeigt, wo ein Zusatznutzen für die gesamte Studienpopulation, unabhängig vom Impfstatus gesehen wird [16].</p>	
-------	--	--

<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Ein Evidenztransfer im Rahmen der Nutzenbewertung ist angemessen.</p> <p><u>Abschnitt 2.5.2 – Gesamtaussage zum Zusatznutzen</u> Da der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine Daten für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht vorgelegt hat, schlussfolgert das IQWiG, dass für diese Teilpopulation keine Aussage zum Zusatznutzen möglich und somit ein Zusatznutzen nicht belegt sei [2].</p> <p><u>Anmerkungen AstraZeneca:</u></p> <p>AstraZeneca geht vor dem Hintergrund des Erkrankungsbildes bei COVID-19 davon aus, dass sich beobachtete Wirksamkeitseffekte von einer Population, die ≥ 18 Jahre alt ist, auf Patient:innen im Alter von 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht übertragen lassen.</p> <p>Studien der Pharmakokinetik bei Erwachsenen ergaben, dass 40 kg (das ungefähre mittlere Körpergewicht eines 12-Jährigen) im Allgemeinen das untere Ende des Körpergewichtsbereichs ist, der keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Sicherheit von Medikamenten hat [17].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Eine Differenzierung des Zusatznutzens zwischen Patient:innen ab 18 Jahren und Patient:innen im Alter von 12 bis <18 Jahren ist nicht sachgerecht.</p>	<p>Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen keine Daten vor. Da keine Daten vorliegen, kann auch keine differenzierte Aussage zur Wirkung bei den unterschiedlichen Virusvarianten vorgenommen werden. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab somit nicht belegt.</p>
--	--

Literaturverzeichnis

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2022. Fachinformation Xevudy® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2021 [Zugriff: 17.08.2022] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_de.pdf
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022). IQWiG-Bericht Nr. 1404 Sotrovimab (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 vom 11.08.2022 [Zugriff: 17.08.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5784/2022-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sotrovimab_D-817.pdf
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022). IQWiG-Bericht Nr. 1328 Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 vom 11.04.2022 [Zugriff: 21.07.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5438/2022-01-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Remdesivir-D-789.pdf
4. Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) vom 28.04.2022 [Zugriff: 22.07.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-04-28.pdf?blob=publicationFile
5. Mielke N, Johnson S, Bahl A. Boosters reduce in-hospital mortality in patients with COVID-19: An observational cohort analysis. Lancet Reg Health Am. 2022 Apr;8 [Zugriff: 22.07.2022]. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2667-193X%2822%2900044-8>
6. [Simon D, Tascilar K, Fagni F, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis. 2021 Oct;80\(10\):1312-1316 \[Zugriff: 22.07.2022\]. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220461](#)
7. [Ben-Dov IZ, Tzukert K, Aharon M, et al. Response to tozinameran \(BNT162b2\) booster in twice-vaccinated kidney transplant and maintenance dialysis patients. J Nephrol. 2022 Apr;35\(3\):761-763 \[Zugriff: 22.07.2022\]. https://doi.org/10.1007/s40620-021-01235-3](#)
8. Hsu CM, Lacson EK, Manley HJ, et al. Seroresponse to Third Doses of SARS-CoV-2 Vaccine Among Patients Receiving Maintenance Dialysis. Am J Kidney Dis. 2022 Apr 1:S0272-6386(22)00581-9 [Zugriff: 22.07.2022]. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.03.002>
9. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand der Information: 26.11.2021 [Zugriff: 22.07.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=4BBA3DA73AE6EF51DE17C7FBF27A0E13.internet101?nn=13490888#doc13776792bodyText15
10. Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:19–25 [Zugriff: 22.07.2022]. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7101a4>

11. Ständige Impfkommission, Robert Koch-Institut. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung: Personen mit Immundefizienz. Epidemiologisches Bulletin 39/2021 vom 30.09.2021 [Zugriff: 22.07.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/39_21.pdf?blob=publicationFile
12. Menni C, May A, Polidori L, et al. COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study. Lancet Infect Dis. 2022 Apr 8:S1473-3099(22)00146-3 [Zugriff: 22.07.2022]. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00146-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00146-3)
13. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Feb 18;71(7):255-263 [Zugriff: 22.07.2022]. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107e2>
14. Robert Koch-Institut. Inzidenzen der symptomatischen und hospitalisierten COVID-19-Fälle nach Impfstatus vom 28.04.2022 [Zugriff 22.07.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Inzidenz_Impfstatus.xlsx?blob=publicationFile
15. Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Kluge S, et al. Empfehlungen zur ambulanten medikamentösen Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19. Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 342-9. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0203 [Zugriff: 22.07.2022]. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=224979>
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) vom 07.07.2022 [Zugriff: 20.07.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8641/2022-07-07_AM-RL-XII_Remdesivir_D-789_TrG.pdf
17. Food and Drug Administration (FDA). Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials. Guidance for Industry. March 2019 [Zugriff: 21.07.2022]. <https://www.fda.gov/media/113499/download>

5.4 Stellungnahme Professor Witzke

Datum	02.09.2022
Stellungnahme zu	Sotrovimab (Xevudy)
Stellungnahme von	Univ. Prof. Dr. med. Oliver Witzke Direktor: Klinik für Infektiologie Universitätsklinikum Essen Unversität Duisburg-Essen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Witzke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gabe des SARS COv 2 spezifischen monoklonalen Antikörpers Sotrovimab konnte in einer Placebo kontrollierten doppelblinden Multicenterstudie bei nicht-hospitalisierten Risikopatienten mit milder und moderater SARS COV 2 Infektion die Krankheitsprogression (Tod und Hospitalisation= primärer Studienendpunkt) signifikant reduzieren (1) (2). Die Therapie mit Sotrovimab war dabei nicht vergleichbaren Nebenwirkungen wie die Placebo-Behandlung assoziiert gewesen (2). Diese Daten haben am 17.12.2021 zur Zulassung von Sotrovimab zur frühen Therapie von Patienten mit einer milden und moderaten einer SARS COV 2 Infektion durch die EMA geführt. Entsprechend wurde die Therapie mit Sotrovimab in der oben genannten Indikation in der deutschen AWMF S3 Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID 19 Infektion empfohlen (3, insb. Seite 12-13). Diese Empfehlung bezog sich vor allem auf Patienten bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt sowie auf immunsupprimierte Patienten (3). In der AWMF S3 Leitlinie wurde bereits der Hinweis gegeben, dass sich durch auftretende Virusmutationen Resistenzen gegenüber den verfügbaren monoklonalen Antikörpern ergeben können (3).</p> <p>Die verschiedenen Omicron-SARS COV 2 Virusvarianten, die sich innerhalb des Jahres 2022 als dominierend in Deutschland gezeigt haben, sind mit einer reduzierten neutralisierenden Potenz des Sotrovimab assoziiert (4). Auch bei Infektionen mit Omicron-SARS COV 2 Virusvarianten gab es weiterhin Hinweise aus Kohortenstudien, dass eine frühe Therapie mit Sotrivimab den Krankheitsverlauf bzgl. Hospitalisation günstig beeinflussen könnte (5,6). Für die gegenwärtig zirkulierende BA.4. und BA.5 Omicron Variante des SARS COv 2 gibt es aktuell keine klinischen Wirksamkeitsdaten. In den aktuellen Therapie-</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden in Abhängigkeit von Virusvarianten und dem Patientenalter drei Patientengruppen unterschieden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA jeweils eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Studie COMET-ICE vor.</p> <p>Da Sotrovimab gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests aufweist, kommt eine Behandlung mit Sotrovimab derzeit regelhaft nicht in Frage.</p> <p>Zu Patientengruppe a):</p> <p>In der Studie COMET-ICE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Für Erwachsene, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Sotrovimab vorliegt (derzeit Omikron-Virusvarianten), ist keine Aussage zum Zusatznutzen der Behandlung von COVID-19 mit Sotrovimab möglich. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Zu Patientengruppe b):</p> <p>In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein Vorteil für Sotrovimab. Bei der Morbidität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte „Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19“,</p>

Stellungnehmer: Prof. Witzke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Empfehlungen der COVRIIN Gruppe aus Infektiologen/Intensivmedizinern/RKI Experten wird unter dem Stichwort „Sotrovimab“ die Indikation für einen therapeutischen Einsatz als „kann“ oder „sollte“ Empfehlung für Patienten ohne Impfschutz und mit Risikofaktor bzw. bei immunsupprimierten Patienten aufgeführt (7). Dabei wird Sotrovimab als fakultativ einzusetzender Kombinationspartner zusätzlich zu einer antiviralen Substanz aufgeführt – Belege aus Publikationen für diese Form des Einsatzes sind nicht angeführt (8).</p> <p>Auch für die Zukunft erscheint es möglich, dass sich Virusvarianten durchsetzen, die durch Sotrovimab besser neutralisiert werden können als dies bei der gegenwärtig zirkulierende BA.4. und BA.5 Omicron Variante der Fall ist. Somit sollte Sotrovimab Bestandteil des therapeutischen Arsenal für die Behandlung von Patienten mit SARS COV 2 bleiben.</p> <p>Insgesamt ist aus der Zulassungsstudie (1,2) für die damaligen Virusvarianten ein erheblicher Zusatznutzen durch die Therapie bei nicht-hospitalisierten Risikopatienten mit milder und moderater SARS COV 2 Infektion ableitbar. Für die Omicron Varianten BA.1 und BA.2 gibt es aus Kohortenuntersuchungen gewisse Hinweise auf einen Zusatznutzen (5,6). Der Zusatznutzen bei einem Einsatz von Sotrovimab bei der BA.4 und BA.5 Variante sowie zukünftig relevante Virusvarianten kann gegenwärtig nicht quantifiziert werden. Ein Zusatznutzen wird sich vor allem auf Patienten bei ohne ausreichenden Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf sowie auf immunsupprimierte Patienten ohne ausreichende Impfantwort beziehen.</p>	<p>„Hospitalisierung > 24 h aufgrund jeglicher Ursache“ und „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache“ zugunsten von Sotrovimab im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p>Vorgelegte Lebensqualitätsdaten waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Sotrovimab. Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.</p> <p>Aufgrund der Limitationen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung insgesamt reduziert.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Erwachsene bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.</p> <p>Zu Patientengruppe c):</p> <p>Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen in der Studie COMET-ICE keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab somit nicht belegt.</p>

Literatur:

1. Gupta A et al. N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):1941-1950.
2. Gupta A et al. JAMA. 2022 Apr 5;327(13):1236-1246.
3. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf
4. [Park YJ et al. Imprinted antibody responses against SARS-CoV-2 Omicron sublineages. bioRxiv 2022.05.08.491108; doi: https://doi.org/10.1101/2022.05.08.491108](https://doi.org/10.1101/2022.05.08.491108)
5. Piccicacco N et al. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. J Antimicrob Chemother. 2022 Aug 1;dkac. 256. doi: 10.1093/jac/dkac256. Online ahead of print
6. Martin-Blondel G et al. Sotrovimab to prevent severe COVID-19 in high-risk patients infected with Omicron BA.2. J Infect. 2022 Jul 5;S0163-4453(22)00406-6. doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.033.
7. <https://www.dgiin.de/covriin/index.html#/> (Zugriff 02.09.2022)
8. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Anti_virale_Therapie_Fruehphase.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Anti_virale_Therapie_Fruehphase.pdf?blob=publicationFile) (Zugriff 02.09.2022)

5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	02.09.2022
Stellungnahme zu	Sotrovimab (Xevudy®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sotrovimab ist 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, indiziert.</p> <p>Das IQWiG führt unter Abschnitt 2.4.1 (Eingeschlossene Endpunkte) auf, welche patientenrelevanten Endpunkte in der Bewertung Berücksichtigung finden sollen. Für die Endpunktkategorie Morbidität wird der im Dossier beschriebene Endpunkt SARS-CoV-2 Viruslast nicht durch das IQWiG berücksichtigt. Die SARS-CoV-2 Viruslast wird ausschließlich zur Charakterisierung der Studienpopulation herangezogen [1].</p> <p>Anmerkung: Aus Sicht von MSD handelt es sich bei der SARS-CoV-2 Viruslast um einen patientenrelevanten Endpunkt, da eine Reduktion bzw. Eradikation der SARS-CoV-2 Viruslast essenziell für das Abklingen der durch die Virusinfektion verursachten Symptome und somit der Heilung des Patienten ist. Symptome treten etwa in der zweiten Phase einer Infektion bei Patienten auf. Ursächlich ist hierbei die Virusreplikation in der Lunge [2]. Eine Störung der Replikation senkt die Viruslast und das Risiko für eine Progression. Weiterhin beeinflusst dieser Endpunkt die Transmission von SARS-CoV-2 und ist deshalb ein wichtiger Faktor für</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Infektiosität des Patienten und den damit verbundenen Maßnahmen zur Eindämmung der COVID-19 Pandemie [3].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022). Sotrovimab (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. Stand: 11.08.2022. [Zugriff: 19.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5784/2022-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sotrovimab_D-817.pdf.
2. Siddiqi H. K., Mehra M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*;39(5):405-7.
3. Jajou R., Mutsaers-van Oudheusden A., Verweij J. J., et al. (2022). SARS-CoV-2 transmitters have more than three times higher viral loads than non-transmitters - Practical use of viral load for disease control. *J Clin Virol*;150-151:105131.

5.6 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	5. September 2022
Stellungnahme zu	Sotrovimab (Xevudy) [COVID-19-Infektion, \geq 12 Jahre]
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>keine</i>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 38, Z. 12, 15, 23, 26	<p>Anmerkung: Einstufung des Endpunktes „Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit“ zum Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-Fragebogen in die Nutzenbewertungsdimension Morbidität</p> <p>Alle Endpunkt zum WPAI-Fragebogen wurden vom pU in der Nutzenbewertungsdimension Lebensqualität dargestellt [1]. Der WPAI-Fragebogen wurde vom IQWiG in seiner Dossierbewertung [2], anders als vom pU vorgeschlagen, der Nutzenbewertungsdimension Morbidität zugeordnet.</p> <p>Im Endpunkt „Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit“ zum WPAI-Fragebogen werden alle Aktivitäten des täglichen Lebens abgebildet: die täglichen Verpflichtungen sowie Arbeit oder Tagesbetreuung oder familiäre Verpflichtungen/Verantwortlichkeiten (Kinderbetreuung oder Betreuung älterer Menschen) sowie alle anderen wiederkehrenden Tätigkeiten zur Erfüllung der physischen und psychischen Grundbedürfnisse, die bei Erkrankungen Schwierigkeiten bereiten können. Dazu gehören unter anderem auch alle Aktivitäten, welche zur Selbstversorgung zählen, z. B. das Baden oder Duschen, das morgendliche Anziehen, Essen und Trinken. Die Beeinträchtigung</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Der WPAI wird in der Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Aktivität aufgrund von Krankheit liefert daher aussagekräftige Informationen darüber, inwiefern die Patienten durch die COVID-19-Erkrankung eingeschränkt wurden. Diese Einschätzung wird auch durch das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fremanezumab (Migräne-Prophylaxe) bestätigt. Hier hat der G-BA die Ergebnisse des Fragebogen HIT-6, der die Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten durch Kopfschmerzen misst [3], in die Nutzenbewertungsdimension Lebensqualität eingeordnet [4] und den WPAI-Endpunkt „Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz“ des WPAI-Headache, als „hinreichend mit dem HIT-6 berücksichtigt“ (Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz) erachtet.</p> <p>Obwohl der Endpunkt Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit zum WPAI-Fragebogen nicht die gesamte multidimensionale Natur der Lebensqualität abdeckt (physischer Bereich, psychologischer Bereich, Grad der Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Umwelt und Spiritualität/Religion/persönliche Überzeugungen, wie von der Whoqol-Gruppe [5] definiert), adressiert die Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit wichtige Aspekte der Lebensqualität von Patienten. Letztere steht in engem Zusammenhang mit den Aktivitäten des täglichen Lebens und ist oft schlechter bei denjenigen, die ihre grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens nicht ausführen können [6, 7].</p>	

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einstufung des Endpunktes „Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit“ zum WPAI-Fragebogen in der Dimension Lebensqualität.	

Literaturverzeichnis

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, *Sotrovimab (Xevudy) Modul 4 A COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben.* 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im, G., *Sotrovimab (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* IQWiG-Berichte – Nr. 1404, 2022.
3. Teva GmbH, *Fremanezumab (AJOVY®) Modul 4 A Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.* 2019.
4. Gemeinsamen Bundesausschusses, *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 Fremanezumab.* 2019, Gemeinsamen Bundesausschusses.
5. Group, W., *The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization.* Social science & medicine, 1995. **41**(10): p. 1403-1409.
6. Datta, D., P.P. Datta, and K. Majumdar, *Relationship of activity of daily living with quality of life.* British Biomedical Bulletin, 2013.
7. Medhi, G.K., et al., *Association between health related quality of life (HRQOL) and activity of daily living (ADL) among elderly in an urban setting of Assam, India.* Journal of family medicine and primary care, 2019. **8**(5): p. 1760.

5.7 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	5. September 2022
Stellungnahme zu	Sotrovimab (COVID-19), Nr. 1404, A22-56, Version 1.0, Stand: 11.08.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Sotrovimab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der an ein hochkonserviertes Epitop auf der Rezeptorbindenden Domäne des Spikeproteins von SARS-CoV-2 bindet.</p> <p>In vitro neutralisierte Sotrovimab das SARS-CoV-2-Wildtyp-Virus mit einer halbmaximalen effektiven Konzentration (EC50) von 100,1 ng/ml.</p> <p>Sotrovimab ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer COVID-19-Krankheit indiziert, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 11	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Sotrovimab wird bewertet bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg Körpergewicht), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben. Die ZVT ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (s. Tabelle 1 Fußnoten d und e).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotrovimab</p> <table border="1" data-bbox="331 817 1205 997"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 817 922 880">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="922 817 1205 880">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 880 922 997">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</td> <td data-bbox="922 880 1205 997">Therapie nach ärztlicher Maßgabe^{d,e}</td> </tr> </tbody> </table> <p>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. sogenannte 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 nichtmedikamentöse 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</p>	Patientenpopulation	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>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Für Remdesivir wurde für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert bisher nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Remdesivir nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Patientengruppen bestimmt.</p> <p>Seit kurzer Zeit sind darüber hinaus die Wirkstoffe Regdanvimab (in Deutschland derzeit nicht verfügbar), Nirmatrelvir/Ritonavir und Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19</p>
Patientenpopulation	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}					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern.</p> <p>Als ZVT hat der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. In dieser sind abhängig von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/Ritonavir) wie auch nichtmedikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>Neben den Virostatika Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir und Remdesivir sowie der Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab steht als antivirale Therapie in der Frühphase von COVID-19 bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf jetzt auch der Antikörper Sotrovimab zur Verfügung (2).</p> <p>Laut der S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ (3) und der S2e-Leitlinie „SARS-CoV-2/Covid-19 Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte“ der DEGAM (4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kann Sotrovimab bei Patientinnen und Patienten, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, in der Frühphase der Erkrankung (≤ 5 Tage nach 	<p>zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs angewendet werden.</p> <p>Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. Auch wird den antiviralen Substanzen in den Leitlinien derzeit lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung stellen diese Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptombeginn) eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0, Empfehlung offen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • sollten immunsupprimierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort zu erwarten ist, innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn mit Sotrovimab behandelt werden (Expertenkonsens). <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Übertragen auf die aktuelle Situation mit den vorherrschenden Virusvarianten sowie den Möglichkeiten der antiviralen Therapie (Nirmatrelvir/Ritonavir; Remdesivir), die in der entsprechenden Indikation die empfohlene Therapie der ersten Wahl darstellen, entspricht die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) in der Studie COMET-ICE eingesetzte ZVT nicht mehr in allen Punkten den aktuellen Anforderungen einer medikamentösen Therapie von COVID-19. Aus jetziger Sicht ist eine variantenspezifische Vergleichstherapie für SARS-CoV-2-Infektionen zu fordern. Der jeweilige Immunstatus und die Variantenspezifität sind individuell zu berücksichtigen.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 12–18	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>Vom pU wurde für die Nutzenbewertung die Studie VIR-7831-5001 / 214367 (nachfolgend als Studie COMET-ICE bezeichnet) vorgelegt (5). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 24–25</p> <p>Dossier pU Modul 4 A S. 83</p>	<p>doppelblinde, placebokontrollierte Studie (RCT) zur ambulanten Behandlung mit Sotrovimab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im frühen Stadium von COVID-19.</p> <p>Insgesamt wurden in der Studie 1057 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Sotrovimab (N = 528) oder Placebo (N = 529) randomisiert.</p> <p>Primärer 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 (UE).</p> <p>Für 338 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 358 im Kontrollarm lagen Informationen zur vorliegenden Virusvariante zu Studienbeginn und/oder während der Studie vor. Die Mehrheit war 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 im Zeitraum der durchgeführten Studie wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen weder die Delta- noch die Omikron-Variante nachgewiesen. Gemäß Fachinformation weist Sotrovimab eine verringerte In-vitro-Neutralisationsaktivität</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegen die aktuell dominierenden Omikron-Varianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf, die zum Zeitpunkt der aktuellen 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 daher 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.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 27–38, Tab. 13, 14</p>	<p><u>Endpunkte Nutzen</u> Dossierbewertung des IQWiG <u>Mortalität</u> Sotrovimab vs. Placebo <i>Gesamtüberleben:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 90: 0 vs. 4; relatives Risiko (RR) k. A.; p = 0,047 <p>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.</p> <p><u>Morbidität</u> Sotrovimab vs. Placebo</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 29: 1,3 vs. 4,9 %; RR 0,27 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,12–0,62); $p < 0,001$ <p>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.</p> <p><i>Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 29: RR 1,00 (95 % CI 0,25–3,99); $p > 0,999$ <p>Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.</p> <p><i>Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 29: 0 vs. 1,7 %; RR 0,05 (95 % CI $< 0,01$–0,90); $p = 0,003$ <p>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Sotrovimab vs. Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • SF 12: keine verwertbaren Daten <p>Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund der aktuell in Deutschland dominierenden Varianten von SARS-CoV-2 (BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5), die in COMET-ICE nicht erfasst sind, und der noch nicht untersuchten Wirksamkeit bei möglichen neuen Varianten von SARS-CoV-2 fraglich.</p>	
	<p><u>Endpunkte Schaden</u></p> <p>Dossierbewertung des IQWiG</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>Sotrovimab vs. Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0,50 (95 % CI 0,23–1,11); p = 0,084 <p>Kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.</p> <p><u>Schwere UE</u></p> <p>Sotrovimab vs. Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0,75 (95 % CI 0,43–1,31); p = 0,331 <p>Kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.</p> <p><u>Abbruch wegen UE</u></p> <p>Keine Abbrüche wegen UE im Interventions- und Kontrollarm.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.</p> <p><u>Infusionsbedingte Reaktionen (UE)</u></p> <p>Sotrovimab vs. Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 1,17 (95 % 0,40–3,47); p = 0,846 <p>Kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu. Hieraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für UE oder vorzeitige Therapieabbrüche aufgrund von Unverträglichkeiten oder Tod durch Sotrovimab im Vergleich zu den Vergleichsarmen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 37–38</p>	<p><u>Subgruppen</u></p> <p>Dossierbewertung des IQWiG</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) <p>Es wurden Interaktionstests durchgeführt, wenn mindestens zehn Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse vorliegen.</p> <p>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.</p> <p>Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich für das IQWiG unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu und sieht insbesondere das Subgruppenmerkmal Alter als klinisch relevant an.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 39–42</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Dossierbewertung des IQWiG</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich laut IQWiG 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 ZVT. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden in Abhängigkeit von Virusvarianten und dem Patientenalter drei Patientengruppen unterschieden.</p> <p>In der Studie COMET-ICE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Für Erwachsene, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Sotrovimab vorliegt (derzeit Omikron-Virusvarianten), ist keine Aussage zum Zusatznutzen der Behandlung von COVID-19 mit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geringen Zusatznutzen. Für den Endpunkt „Entwicklung eines schweren und/oder kritischen respiratorischen Verlauf von COVID-19“ ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Zusammenfassend sieht das IQWiG 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 ZVT.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Wie bereits oben ausgeführt bezieht sich die Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der Studie COMET-ICE ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. Patientinnen und Patienten mit der aktuell in Deutschland dominierenden Virusvariante BA.5 (95 %) (6) sind in der Studie COMET-ICE nicht vertreten.</p> <p>Somit ist unklar, ob die in der vorgelegten Studie COMET-ICE beobachteten positiven Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung dominierenden Virusvarianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind.</p> <p>In den USA ist Sotrovimab mittlerweile in keiner Region mehr zur Behandlung von COVID-19 zugelassen, da der Anteil der COVID-19-</p>	<p>Sotrovimab möglich. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung zur Behandlung von Infektionen mit einer Virusvariante, für die Sotrovimab eine ausreichende Neutralisationsaktivität hat, positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtmortalität, „Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19“ und „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache“ wird für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung zur Behandlung von Infektionen mit einer Virusvariante, für die Sotrovimab eine ausreichende Neutralisationsaktivität hat, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.</p> <p>Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen in der Studie COMET-ICE keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fälle, die durch die Virusvariante BA.2 verursacht werden, über 50 % im April 2022 gestiegen war (7;8).</p> <p>Die Pandemie zeigt eine hochdynamische Entwicklung hinsichtlich der SARS-CoV-2-Varianten und deren Resistenzen, sodass jede Bewertung ausschließlich zu den nachweislich in den jeweiligen RCT untersuchten spezifischen Virusvarianten getroffen werden können.</p> <p>Die Aussage des Zusatznutzens kann somit ausschließlich auf die Virusvarianten beschränkt werden, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag.</p> <p>In der Studie COMET-ICE sind keine antiviralen Wirkstoffe (Nirmatrelvir/Ritonavir, Remdesivir) als Begleitmedikation eingesetzt worden, obwohl dies möglich gewesen wäre. Sie haben zwar einen begrenzten Effekt, gehören aber grundsätzlich zur ZVT. Auch dies mindert zusätzlich die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie COMET-ICE auf die aktuelle pandemische Lage.</p> <p>Daraus ergibt sich, dass aus COMET-ICE zwar ein Zusatznutzen für Sotrovimab für die in dieser Studie vorliegenden SARS-CoV-2-Varianten abgeleitet werden kann, der sich aber nicht auf die derzeit in Deutschland dominierende Variante BA.5 übertragen lässt.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Bezogen auf die aktuell dominierenden Virusvarianten (BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 (95 %) (6)) ist aus Sicht der AkdÄ für Sotrovimab bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Körpergewicht) mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Für die in der Studie COMET-ICE dominierenden Virusvarianten sieht die AkdÄ für Sotrovimab einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Wirksamkeit von Sotrovimab gegen die aktuell in der Pandemie dominierenden SARS-CoV-2-Varianten empfiehlt die AkdÄ eine Neubewertung nach einem Jahr. Der pU sollte aufgefordert werden, aktuelle Daten zur klinischen Wirksamkeit von Sotrovimab vorzulegen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformaton "Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: April 2022.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19) Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 25. August 2022). Berlin, Stand: 5. Juli 2022.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf (letzter Zugriff: 25. August 2022). AWMF-Register-Nr. 113/001 Stand: Februar 2022.
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Leitlinie: SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054I_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf (letzter Zugriff: 25. August 2022). S2e-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-054, Version 22, Stand: Februar 2022.
5. 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: 1941-1950.
6. Robert Koch-Institut (RKI): Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19): https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-08-25.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 29. August 2022). Berlin, Stand: 25. August 2022.
7. Food and drug administration (FDA): Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (eua) of sotrovimab: <https://www.fda.gov/media/149534/download> (letzter Zugriff: 25. August 2022). Stand: März 2022.
8. Food and drug administration (FDA): FDA updates Sotrovimab emergency use authorization: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization> (letzter Zugriff: 25. August 2022). Update vom 4. Mai 2022 2022.

- alles kopieren -

5.8 Stellungnahme der DGHO und AGIHO

Datum	5. September 2022
Stellungnahme zu	Sotrovimab (Xevudy®)
Stellungnahme von	DGHO, AGIHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Sotrovimab (Ronapreve®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit COVID-19 ist das dritte Verfahren für ein Arzneimittel zur Behandlung von Pat., die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu etwas unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>weitere Subpopulationen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">nach ärztlicher Maßgabe</td> <td rowspan="2">erheblich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>Pat. ≥18 Jahre</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>Pat. ≥12 bis <18 Jahre</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung von COVID-19 hat sich in den letzten Monaten auf die Verhinderung schwerer Verläufe bei vulnerablen Pat. konzentriert. 							G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	Pat. ≥18 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt	Pat. ≥12 bis <18 Jahre	nicht belegt	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
-	nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	Pat. ≥18 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt																								
				Pat. ≥12 bis <18 Jahre	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. Inzwischen stehen mehrere, wirksame Arzneimittel in dieser Indikation zur Verfügung. Zuletzt hatte der G-BA Remdesivir und Casirivimab / Imdevimab in dieser Indikation bewertet. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Sotrovimab ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COV-2067. Aufgenommen wurden Pat. mit unterschiedlichen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. • Sotrovimab führte zu einer signifikanten Senkung der Hospitalisierungsrate und zur schnelleren Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Die Mortalität war niedrig und nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Die Verträglichkeit von Sotrovimab war gut, die Rate unerwünschter Ereignisse lag niedriger als im Placebo-Arm. • Die Subgruppenbildung für Pat. <18 Jahren ist nicht sinnvoll, in die Zulassungsstudie wurden 6 Pat. aus dieser Altersgruppe eingeschlossen. • Unklar ist, ob und in welchem Maße <ul style="list-style-type: none"> ○ es eine der Zulassungsstudie vergleichbare, klinische Wirksamkeit von Sotrovimab bei Erkrankung mit einer der neuen Varianten von SARS-CoV-2 (z. B. Omikron BA.5) gibt, ○ die Wirksamkeit von Sotrovimab durch den Status der Immunabwehr (Schutzimpfung, genesen) beeinflusst wird, ○ bestimmte Risikopersonen in stärkerem Maße von Sotrovimab profitieren könnten, ○ Sotrovimab wirksamer als die therapeutischen Alternativen sind. <p>In der Zulassungsstudie war Sotrovimab wirksamer als Placebo. Beim Vorherrschen der Omikron-Varianten BA.5 und BA.4 sprechen wir derzeit keine Evidenz-basierte Empfehlung für den Einsatz von Sotrovimab bei immundefizienten Pat. aus.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über 600.000.000 Personen dokumentiert, und fast über 6.500.000 Pat. sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigen für Deutschland über 32.000.000 dokumentierte COVID-19-Erkrankungen und fast 150.000 Todesfälle [2].</p> <p>Ausgelöst wurde die Pandemie in Deutschland zu Beginn 2021 durch den Wildtyp von SARS-CoV-2, gefolgt von der Variante B.1.1.7 (Alpha), die im August 2021 von der Variante B.1.617.2 (Delta) verdrängt wurde. Ab Ende 2021 dominierte die Variante B.1.1.529 (Omikron) BA.1, abgelöst von der Omikron-Sublinie BA.2. Seit der 23. Kalenderwoche dominiert BA.5 in Deutschland mit über 95% der Fälle, dazu kommt ein kleiner Anteil von BA.4-Infektionen mit 2-3% [3].</p> <p>Die zugelassenen Schutzimpfungen verhindern die Infektion nicht, reduzieren aber das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 70-95%. Auffrischimpfungen (Booster) können die Immunantwort verbessern und werden in Deutschland empfohlen. Immunsupprimierte Pat. haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [4]. Betroffen sind vor allem immundefiziente Pat. Diese Pat. gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 [5, 6].</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Zahlreiche Studien haben Pat. mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 identifiziert. Zu den Risikofaktoren gehören u. a. höheres Alter, Adipositas mit BMI >25 bzw. 30, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dialyse, Diabetes mellitus, Immunsuppression, aktive Krebserkrankung und der Status „nicht geimpft“ [7]. Das Vorliegen mehrerer Faktoren steigert dieses Risiko.</p> <p>Die Fachgesellschaften empfehlen bei symptomatischer Erkrankung von Risikopersonen die frühzeitige Einleitung einer gezielten Therapie. Primäres Ziel der Therapie von COVID-19 bei Pat. mit aktiver Krebserkrankung und/oder unter immunsuppressiver Therapie ist die Verhinderung schwerer oder sogar tödlicher Verläufe. Dazu stehen folgende Arzneimittel als Monotherapie zur Verfügung (jeweils in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonale Antikörper <ul style="list-style-type: none"> o Sotrovimab i.v. oder s.c. als Einmalgabe o Sotrovimab (Xevudy®), i.v. als Einmalgabe o Tixagevimab / Cilgavimab (AZD7442, Evusheld™), i.m. als Einmalgabe - Virostatika <ul style="list-style-type: none"> o Molnupiravir (Lagevrio®), p.o. über 5 Tage o Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®), p.o. über 5 Tage o Remdesivir (Veklury®), i.v. über 3 Tage <p>Alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Placebo und nicht gegeneinander getestet. Entsprechend sind neben Unterschieden in der Wirksamkeit auch die jeweiligen Einschränkungen (Art der Applikation, Interaktion mit anderen Arzneimitteln) zu berücksichtigen [8].</p> <p>Sotrovimab (IgG1κ) bindet an das Epitop der Spike-Rezeptor-Bindungsdomäne von SARS-CoV-2 und hemmt die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran hemmt. Durch einen Aminosäureaustausch in der Fc-Domäne ist die Halbwertszeit gegenüber dem natürlichen Antikörper verlängert.</p> <p>llen.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Sotrovimab bei Pat. mit COVID-19 zur Verhinderung schwerer Verläufe sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 mit Hospitalisierung/Tod</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie¹</th> <th>Pat.²</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N³</th> <th>Hospitalisierung⁴</th> <th>Mortalität⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>214367 (COMET-ICE) [9]</td> <td>leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf</td> <td>Placebo</td> <td>Sotrovimab 500 mg (Xevudy®) i.v. als Eimalgabe</td> <td>1057 (1:1)</td> <td>6 vs 1⁶ p = 0,003 (NNT 20)⁷</td> <td><1 vs 0</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Pat., Randomisierung in Klammern; ⁴ Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 29, als Rate in %; ⁵ Mortalität – Sterblichkeit bis Tag 29, als Rate in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ NNT, number needed to treat, Anzahl zu behandelnder Pat., damit ein Studienendpunkt verhindert wird;</p>							Studie ¹	Pat. ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung ⁴	Mortalität ⁵	214367 (COMET-ICE) [9]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Sotrovimab 500 mg (Xevudy®) i.v. als Eimalgabe	1057 (1:1)	6 vs 1 ⁶ p = 0,003 (NNT 20) ⁷	<1 vs 0	
Studie ¹	Pat. ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung ⁴	Mortalität ⁵															
214367 (COMET-ICE) [9]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Sotrovimab 500 mg (Xevudy®) i.v. als Eimalgabe	1057 (1:1)	6 vs 1 ⁶ p = 0,003 (NNT 20) ⁷	<1 vs 0															

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>4. Dossier und Bewertung von Sotrovimab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das berücksichtigt die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen der Pat.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.												
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrischen, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie 214367 (COMET-ICE). Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Eingeschlossen wurden Pat. mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Das Patientenkollektiv setzte sich folgendermaßen zusammen:</p> <table border="0" data-bbox="383 1061 947 1361"> <tr> <td>Alter ≥ 55 Jahre</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>Adipositas, BMI ≥ 30</td> <td>64%</td> </tr> <tr> <td>Chronische Lungenerkrankung</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>Diabetes mellitus</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>Chronische Nierenerkrankung</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Kongestive Herzinsuffizienz</td> <td><1%</td> </tr> </table>	Alter ≥ 55 Jahre	48%	Adipositas, BMI ≥ 30	64%	Chronische Lungenerkrankung	22%	Diabetes mellitus	21%	Chronische Nierenerkrankung	2%	Kongestive Herzinsuffizienz	<1%	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Alter ≥ 55 Jahre	48%													
Adipositas, BMI ≥ 30	64%													
Chronische Lungenerkrankung	22%													
Diabetes mellitus	21%													
Chronische Nierenerkrankung	2%													
Kongestive Herzinsuffizienz	<1%													

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Studie wurde von August 2020 bis April 2021 durchgeführt. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9]. Die Zahl der Pat. in der Publikation liegt etwas höher als im Dossier.	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Bis einschl. Tag 29 verstarben im Placebo-Arm 2 Pat. und kein Patient im Verum-Arm. Bis einschließlich Tag 90 verstarben im Placebo-Arm 4 Pat. und kein Patient im Verum-Arm.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Hospitalisierung</p> <p>Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache war der primäre, kombinierte Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sotrovimab (Odds Ratio 0,36; p=0,003).</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität</p> <p>Zur Messung der Lebensqualität wurden ein generischer Fragebogen (SF-12 Hybrid) und ein für Influenza entwickeltes Instrument (FLU-PRO Plus) eingesetzt. Im FLU-PRO Plus zeigte sich in den ersten 14 Tagen ein Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.</p> <p>Beim Fragebogen SF-12 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Allerdings lag die Rücklaufquote der Fragebögen unter 70%. Die Auswertung ist mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial belastet.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate von unerwünschten Ereignissen lag unter Sotrovimab etwas gleich hoch wie im Placebo-Arm (19 vs 17%). Am häufigsten traten in beiden Gruppen Kopfschmerzen, Husten und Übelkeit auf. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war unter Sotrovimab niedriger als im Placebo-Arm (6 vs 1%). Einzelne Pat. im Verum-Arm hat infusionsbedingte Reaktionen im Schweregrad ≥ 2.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Vorgeschlagen wird erneut eine Subgruppenbildung, hier in eine unterschiedliche Bewertung von Pat. im Alter ≤ 18 vs >18 Jahre. Die Anzahl der Pat. <18 Jahre lag bei 6.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die einmalige Gabe von Sotrovimab führte zu einer signifikanten Reduktion schwerer Verläufe, gemessen an der Rate erforderlicher Krankenhausaufnahmen. Die Verträglichkeit von Sotrovimab ist gut, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag niedriger als im Placebo-Arm.</p> <p>Im Kontext der aktuellen Pandemie-Situation sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Die Zulassungsstudie schloss Pat. ein, bei denen die Definition einer Hochrisiko-Situation diskutabel ist. Dazu gehören z. B. Diabetes mellitus unabhängig von der Beherrschung der Erkrankung, Alter ≥ 55 Jahre unabhängig von weiteren Risikofaktoren, BMI ≥ 30 ohne weitere Risikofaktoren. Wünschenswert wäre eine größere Studie, in der auch signifikante Unterschiede in den einzelnen Risikokonstellation quantifizierbar gewesen wären.</p> <p><u>Wirksamkeit bei den Omikron-Varianten BA.4 und BA.5</u></p> <p><i>In vitro</i>-Analysen zeigen eine deutliche reduzierte Wirksamkeit von Sotrovimab bei der aktuell in Deutschland dominierenden Omikron-Varianten von SARS-CoV-2 [10], das RKI geht von einer „wahrscheinlich reduzierten Wirksamkeit“ aus [11].</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden in Abhängigkeit von Virusvarianten und dem Patientenalter drei Patientengruppen unterschieden.</p> <p>In der Studie COMET-ICE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Für Erwachsene, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Sotrovimab vorliegt (derzeit Omikron-Virusvarianten), ist keine Aussage zum Zusatznutzen der Behandlung von COVID-19 mit Sotrovimab möglich. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung zur Behandlung von Infektionen mit einer Virusvariante, für die Sotrovimab eine ausreichende Neutralisierungsaktivität hat, positive Effekte in den</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Wirksamkeit bei Pat. mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2</u></p> <p>Daten zum Serostatus der eingeschlossenen Pat. fehlen. Da die Studie bereits im August 2020 startete, besteht eine grundsätzlich andere Ausgangsposition als jetzt im Frühherbst 2022. Vermutlich entspricht das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie nicht mehr der Versorgung in Deutschland.</p> <p><u>Vergleich mit anderen Therapieoptionen</u></p> <p>Studien zum Vergleich der verschiedenen, jetzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen liegen nicht vor. Insbesondere ist hier ein Vergleich mit oralen Virostatika sowie Antikörperkombinationen sinnvoll.</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Sotrovimab findet unter veränderten Bedingungen statt, nachdem dieser Antikörper nicht bei den derzeit vorherrschenden Virusvarianten in klinischen Studien getestet wurde.</p>	<p>Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtmortalität, „Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19“ und „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache“ wird für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung zur Behandlung von Infektionen mit einer Virusvariante, für die Sotrovimab eine ausreichende Neutralisierungsaktivität hat, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.</p> <p>Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen in der Studie COMET-ICE keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Sotrovimab somit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081
3. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-07-28.pdf?__blob=publicationFile
4. Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, von Lilienfeld-Toal M: COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. *Nat Rev Clin Oncol* 11:1-17, 2022. DOI: [10.1038/s41571-022-00610-8](https://doi.org/10.1038/s41571-022-00610-8)
5. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patientinnen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@_@guideline/html/index.html
6. Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen Eine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten. *RKI Epidemiologisches Bulletin* 19, 2021, 12. Mai 2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21.pdf?__blob=publicationFile
7. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
8. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-arzneimittel-20220209.pdf>
9. 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* 385:1941-1950, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2107934](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934)
10. Touret F, Baronti C, Pastorino B et al.: In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.5. *Sci Rep* 12:12609, 2022. DOI: [10.1038/s41598-022-16964-z](https://doi.org/10.1038/s41598-022-16964-z)
11. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile

5.9 Stellungnahme des vfa

Datum	5.9.2022
Stellungnahme zu	Sotrovimab (Xevudy)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2022 eine Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel (Xevudy Sotrovimab) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Sotrovimab ist zugelassen für 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.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest.</p> <p>Nach Angaben des IQWiG seien Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung vom Anwendungsgebiet nicht umfasst, weswegen sie nicht Teil der Nutzenbewertung sind. Zugleich lägen IQWiG für Patient:innen zwischen 12 und 18 Jahren keine Daten vorliegen. Daher sieht das IQWiG für diese Patientengruppe einen Zusatznutzen als nicht belegt. Für Erwachsene attestiert das Institut einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies durch Vorteile beim Endpunkt Entwicklung einer schweren und / oder kritischen respiratorischen COVID-19 sowie bei den Endpunkten Gesamtmortalität und Aufnahme auf eine Intensivstation. Der Hersteller beansprucht im Dossier für die gesamte Population im Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Ausschluss von Patient:innen mit „vollständiger Immunisierung“ nicht sachgerecht</p>	<p>Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie COMET-ICE</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG legt dar, dass Patient:innen bei „vollständiger Immunisierung“ vom Anwendungsgebiet nicht umfasst seien. Diese Annahme sollte kritisch hinterfragt werden, da das IQWiG bei seiner Bewertung die Erkenntnisse der medizinischen Fachgesellschaft hinsichtlich der Definition des Risikostatus für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 aus zurückliegenden Bewertungsverfahren außer Acht lässt. Nach Auffassung des vfa umfasst das beschriebene Anwendungsgebiet auch Patient:innen mit vollständiger Immunisierung, weshalb ein formaler Ausschluss dieser Patientengruppe nicht sachgerecht ist.</p>	<p>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, grundsätzlich möglich. Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei 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 und die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist (Patientenpopulation b), herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sotrovimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. September 2022
von 11.08 Uhr bis 12.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Plesnila-Frank

Frau Mohrlang

Herr Westermayer

Frau Wallisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dransfeld

Frau Mohr

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Surmund

Herr Dr. Jah

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Pelz

Frau Perez

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Fröling

Herr Cöster

Angemeldeter Teilnehmender der **UK Essen:**

Herr Prof. Dr. Witzke

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Dormann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:08 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Guten Tag, meine Damen und Herren. Herzlich willkommen zu dieser Anhörung zum Wirkstoff Sotrovimab zur Behandlung der COVID-Erkrankung. Sie sehen mich dieser Anhörung vorsitzen. Mein Name ist Anje Behring, ich leite die Abteilung Arzneimittel hier im G-BA. Herr Hecken und Herr Zahn müssen sich für heute leider entschuldigen. Deshalb führe ich Sie durch diese Anhörung. Es wird ein Wortprotokoll geführt, und somit werden alle Ihre Einlassungen weitergegeben und diskutiert.

Beginnen wir mit den Formalien, die jedes Mal gleich sind. Zu dieser Indikation und diesem Wirkstoff gab es eine Reihe von Stellungnehmern. Wir danken dem pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline, der AkdÄ, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Fachgruppe Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO, Herr Professor Dr. Oliver Witzke hat als klinischer Einzelstellungnehmer Stellung genommen, als weitere pharmazeutischen Unternehmer haben AstraZeneca, Gilead Sciences, MSD und Pfizer Stellung genommen, ebenso der vfa.

Von den Stellungnehmern sind heute anwesend: für den pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline Frau Plesnila-Frank, Frau Mohrlang, Herr Westermayer und Frau Wallisch, für UK Essen Herr Professor Dr. Witzke, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Dormann, für Gilead Frau Dransfeld und Frau Mohr, für AstraZeneca Frau Surmund und Herr Dr. Jah, für MSD Herr Pelz und Frau Perez – Herr Pelz und Frau Perez sind nicht zu hören –, für Pfizer Frau Fröling und Herr Cöster und für den vfa Herr Bussilliat. – Wer macht die Einführung für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Plesnila-Frank, bitte.

Frau Plesnila-Frank (GlaxoSmithKline): Herzlichen Dank, Frau Behring. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrte Frau Behring! Vielen herzlichen Dank für die kurzen einleitenden Worte, die Begrüßung und die Möglichkeit, heute Stellung zu nehmen. Ich möchte Ihnen zunächst unser Team von GSK vorstellen: Wir sind zusammen im Büro in München. Das sind Frau Dr. Cordula Mohrlang, sie ist Ärztin und unsere medizinische Fachexpertin, Frau Laura Wallisch ist für unsere Dossiererstellung verantwortlich, und mein Kollege Bernd Westermayer ist unser Experte für methodische und statistische Fragen. Mein Name ist Carlotta Plesnila-Frank. Ich leite den Bereich Market Access Specialty Care bei GlaxoSmithKline.

In der heutigen Anhörung wollen wir über den monoklonalen Antikörper Sotrovimab sprechen. Sotrovimab wurde im Dezember 2021 für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 Kilogramm mit Coronavirus-Krankheit zugelassen, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben. Ich möchte zwei Punkte beleuchten, die uns besonders wichtig sind.

Erstens möchte ich auf die spezielle Versorgungssituation mit Sotrovimab eingehen: Für wen ist Sotrovimab geeignet? Zweitens möchte ich auf die Evidenz und die sehr guten klinischen Ergebnisse, die wir im Dossier und in der Stellungnahme vorgelegt haben, eingehen, dies natürlich in der gebotenen Kürze. Ich möchte nicht umfassend über COVID-19 sprechen, da diese Infektionskrankheit allgemein bekannt ist und mittlerweile viele von uns sie selbst erlebt haben. Jetzt soll es insbesondere um Menschen mit Komorbiditäten oder unzureichender Immunkompetenz gehen, zum Beispiel Patienten und Patientinnen, die aufgrund ihres geschwächten Immunsystems nicht ausreichend von einer Impfung profitieren und/oder Patienten und Patientinnen mit komplexen Risikofaktoren.

Dass eine genaue Bestimmung dieser vulnerablen Gruppen schwierig ist, wurde in diesem Gremium bereits intensiv diskutiert. Genau bei diesen Patienten und Patientinnen kann COVID-19 zu einer schweren Erkrankung fortschreiten. Infolge dessen müssen Betroffene

stationär versorgt werden – bis hin zu einer umfangreichen intensivmedizinischen Behandlung. Der schwere, mitunter ungewisse Verlauf und die Hospitalisierung sind sowohl für die Betroffenen selbst als auch für ihre Familien und Angehörigen eine große Belastung, und daran hat sich nichts geändert.

Deshalb werden im Rahmen der Pandemie, aber auch beim Übergang zur endemischen Lage nach wie vor wirksame Therapien benötigt, die das Fortschreiten von COVID-19 im frühen Stadium verhindern und so besonders gefährdete Patienten und Patientinnen vor einem schweren Verlauf bewahren. Mit Sotrovimab wurde ein monoklonaler Antikörper zugelassen, der genau das erlaubt. Er kann das Fortschreiten der Erkrankung im frühen Krankheitsstadium verhindern.

Dies führt mich zu meinem zweiten Punkt, den ich adressieren möchte, den Daten: Der hier vorliegenden Nutzenbewertung liegt die COMET-ICE-Studie zugrunde, die den Wert von Sotrovimab in der Pandemiebekämpfung sehr gut aufzeigt. COMET-ICE ist eine randomisierte doppelblinde kontrollierte Studie mit über 1.000 Patienten, die Sotrovimab direkt mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, nämlich einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, vergleicht. Die hinreichende Umsetzung der zVT in dieser Studie wurde vom IQWiG bestätigt.

In der Studie COMET-ICE wurden nicht hospitalisierte erwachsene Patienten in der Frühphase von COVID-19 mit leichten, mäßigen Symptomen und hohem Risiko für Krankheitsprogression eingeschlossen. Die Studie zeigte statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bei zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten. Ich möchte nur einige herausgreifen: So senkte die Behandlung mit Sotrovimab das Risiko für eine Hospitalisierung mehr als 24 Stunden oder Tod je nach Berechnungsmethode um bis zu 79 Prozent. Das Risiko für die Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 konnte um 59 Prozent gesenkt werden, und auch das Sicherheitsprofil von Sotrovimab ist vorteilhaft. Nahezu alle Endpunkte mit Bezug zur Sicherheit lagen auf Placeboniveau.

Aus Sicht von GSK ist der Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes somit erheblich. Dieser erhebliche Zusatznutzen leitet sich aus den bekannten Effektgrößen bei den soeben genannten, aber auch bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten in der COMET-ICE-Studie ab.

Gerne möchte ich noch einige aktuelle Aspekte einbringen. So ist Sotrovimab von der COVRIIN-Expertengruppe am RKI in ihre Behandlungsrichtlinie aufgenommen und wird im Versorgungsalltag von Ärzten bei Risikopatienten angewendet. Hervorheben möchte ich in diesem Zusammenhang, dass die dynamische Pandemiesituation eine besondere Herausforderung bei der Generierung von klinischer Evidenz in Form von randomisiert kontrollierten Studien darstellt. Um dennoch eine Aussage zur erhaltenen Wirksamkeit von Sotrovimab auf die aktuell zirkulierenden Virusvarianten einschließlich Omikron und seiner Subvarianten machen zu können, wurde und werden Evidenz in Form von In-vitro-Neutralisationsdaten sowie Daten aus der Versorgungsrealität erhoben. Diese haben wir bereits in unserer Stellungnahme beschrieben. Wir sind gerne bereit, diese in dieser Anhörung mit Ihnen zusammen weiter zu vertiefen.

Ein letzter Kommentar: Ja, die momentane Situation ist um ein Vielfaches besser als noch vor einem oder zwei Jahren – Dank der Impfungen und der Therapeutika. Jedoch bleibt es in Anbetracht des dynamischen Geschehens von großer Bedeutung, dass Therapien für besonders gefährdete Menschen – und um diese geht es hier – zur Verfügung stehen und umgehend eingesetzt werden können. Wir hier im Raum und GSK, sind davon überzeugt, dass der Antikörper Sotrovimab auch zukünftig eine entscheidende Rolle im Kampf gegen diese Erkrankung spielen kann. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, und vielen Dank auch für den Ausblick auf weitere Daten. Dieses Arzneimittel hat davon profitiert, dass es seit fünf Monaten auf dem

Markt ist, bevor wir zum ersten Mal in die Nutzenwertung eintreten. Anders als sonst üblich hat man in der Versorgung schon einige Erfahrungen gemacht. Nun stellt sich, das haben Sie selbst angesprochen, die Frage: Wie gehen wir mit der Omikron-Variante um, insbesondere, wenn in der derzeitigen Situation 100 Prozent Omikron in der Bevölkerung kursiert und die Wirksamkeit gegenüber Omikron eingeschränkt ist? Deshalb ist es interessant, wenn Sie sagen, Sie wollen Daten aus der Versorgung generieren. Das macht sich jetzt offensichtlich etwas schwierig. Aber wie sieht das aus? Wird das Arzneimittel eingesetzt? Wo wird es noch eingesetzt? Wie gehen Kliniker mit den Empfehlungen um, Omikron versus keine Wirksamkeit gegen Omikron? Gibt es dazu eine Positionierung oder eine Stellungnahme von den Klinikern? – Herr Professor Witzke, bitte.

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Vielen Dank. – Ich habe die Stellungnahme verfasst. Es ist schon dargestellt worden, dass die monoklonalen Antikörper eine Zeitlang die Standardtherapie für die frühe Infektion bei Risikopatienten gewesen sind. Das hat sich jetzt mit der Omikron-Variante klar gewandelt, sodass die direkt wirksamen antiviralen Medikamente für die meisten Patienten in der ersten Linie der Therapie stehen. Gleichfalls gibt es Patientenkollektive, insbesondere schwer immundefiziente Patienten und solche, die nicht auf die Impfung angesprochen haben, die vermutlich immer noch von einer zusätzlichen Therapie mit einem monoklonalen Antikörper profitieren. Es ist in der COVRIIN-Empfehlung weiterhin so aufgeführt, dass die Zusatztherapie zur antiviralen Behandlung mit Medikamenten, mit monoklonalen Antikörpern erwogen werden soll. Das heißt zusammengefasst: Die Nutzung der monoklonalen Antikörper zur Therapie ist gegenüber dem Jahresanfang erheblich reduziert. Aber es gibt einzelne Patienten, schwer immundefiziente Patienten, solche, die nicht geimpft sind oder nicht geimpft werden konnten, bei denen man in diesen Einzelfällen wirklich immer noch von dem monoklonalen Antikörper Gebrauch macht und wo ich denke, dass Patienten profitieren können. Es gibt bei diesen Patienten die Phänomene der chronischen Infektionen. Dort sehe ich den Stellenwert, dass man weiter die monoklonalen Antikörper einsetzen kann.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann mich dem anschließen, was Herr Witzke sagte, was im COVRIIN diskutiert wurde. In der Hämatologie/Onkologie sind wir deshalb besonders Experten, weil die Patienten zu den angesprochenen potenziell schwer immun-defizienten Patienten gehören. Ich glaube, die Wirksamkeit von Sotrovimab stellen wir nicht infrage. Wir haben, glaube ich, publiziert: die number needed to treat liegt bei 20. Das kann man als Zahl diskutieren. Das Problem für uns ist, dass wir Schwierigkeiten oder Sorgen haben, ob die komplette Evidenz der Zulassungsstudie COMET-ICE auf die jetzige Situation übertragbar ist. Herr Witzke hat es angedeutet, es geht vor allem um BA.4 und BA.5. Es geht darum, ob der Genesenstatus oder der Immunstatus Einfluss auf die Therapie hat. Diese Daten haben wir nicht.

Der zweite, für uns mindestens genauso große Punkt ist: Es gibt formal eine Competition. Wir haben mit dem Antikörper Evusheld, der Kombination von zwei monoklonalen Antikörpern, eine Alternative, die hier schon diskutiert wurde. Gerade ist eine Zulassung mit einer höheren Dosis von Evusheld erfolgt. Das wäre im Kontext von Sotrovimab zu diskutieren. Wir haben drei wirksame Virostatika mit dem Molnupiravir, mit der Kombination von Nirmatrelvir und Ritonavir und dem intravenös zu applizierenden Remdesivir. Wir haben keine vergleichenden Daten. Das heißt, wir haben eine relativ komplexe Situation, die mit der initialen Situation nicht vergleichbar ist. Konkret würden wir heute vielleicht keine placebokontrollierte Studie mehr verlangen, sondern kontrollieren, dass es gegen andere wirksame Therapien da ist. Das macht es schwierig. Deshalb würde ich Herrn Witzke exakt zustimmen. Es ist für uns wichtig, diese Option zu haben, aber die Zahl der Patienten, die wir dafür identifizieren, ist klein.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe Fragen aus dem Gremium. Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe eine Rückfrage. Herr Witzke hat auf die Patienten mit einer starken Immunsuppression oder einer immunsupprimierenden Therapie abgestellt, die von der Kombination einer antiviralen Therapie mit einem Antikörper vorrangig profitieren. Nur waren diese Patienten in der Zulassungsstudie von Sotrovimab explizit ausgeschlossen. Vor dem Hintergrund wollten wir fragen, ob es Erfahrungen in der Kombination mit Sotrovimab aus der Praxis gibt, weil man aus der Studie für diese Patienten nichts ableiten kann.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Prof. Witzke, Sie sind direkt angesprochen worden. Würden Sie etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Die Erfahrung kann man nicht aus kontrollierten Studien nehmen. Das sind klinische Erfahrungen. Wir haben insgesamt hier in Essen 6.000 stationäre Patienten mit COVID-19 und viele immundefiziente Patienten behandelt. Ich habe gerade angedeutet, dass es bei schwer immundefizienten Patienten häufig zu einer chronischen Infektion kommt. Das heißt, die sind über Wochen und teilweise Monate positiv. Die antiviralen Therapeutika werden nur über wenige Tage gegeben. Es kommt häufig zu einem Rebound. Diese Patienten werden wieder krank. Da ist die klinische Erfahrung, dass die von einem monoklonalen Antikörper weiter profitieren können, der eine nachhaltigere und längere Wirksamkeit hat. Es sind wenige Patienten. Es kommt nicht aus einer kontrollierten Studie, sondern ist eine praktische Erfahrung, dass das in dem Kontext etwas bringt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Kunz, ist das ausreichend?

Frau Dr. Kunz: Noch kurz die Nachfrage: Sie sprachen allgemein von einem monoklonalen Antikörper. Gibt es Erfahrungen aus der Therapie mit Sotrovimab im Speziellen?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Wir haben in Essen meistens Sotrovimab eingesetzt. Das Evusheld ist für die Therapie erst seit wenigen Tagen verfügbar. Dort gibt es auch Diskussionen, wann man das eine, wann man das andere gibt, welches gerade etwas besser bindet. Ich denke, es ist nicht klar entscheidbar, welches günstiger ist. Das eine bindet vielleicht etwas besser, aber die Virusvarianten ändern sich. Meine Erfahrungen beziehen sich im Wesentlichen auf das Sotrovimab für diese angesprochene Indikation.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Gut. – Die nächste Frage. Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe anschließend an diese Diskussion eine Frage an den Hersteller. Sie haben in Ihrer Stellungnahme und im Eingangsstatement gesagt, dass Sie In-vitro-Daten und Daten aus Mausmodellen vorgelegt haben, aber jetzt auch noch retrospektive Kohortenstudien, die das vergleichen sollen, die insgesamt eher unsicherer Evidenz sind. Wenn ich Ihre Stellungnahme richtig verstanden habe, planen Sie randomisierte Studien mit neuen Virusvarianten. Habe ich das richtig verstanden? Falls ja: Wann könnte man damit rechnen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Bitte, Frau Mohrlang.

Frau Mohrlang (GlaxoSmithKline): Ich gehe gerne noch einmal auf das Thema Datenlage gegenüber Virusvarianten ein. Dazu hole ich etwas weiter aus. Grundsätzlich haben wir dargelegt, dass zur klinischen Wirksamkeit von Sotrovimab auch Daten aus der COMET-TAIL-Studie vorliegen. Diese Studie ist während einer Delta-Welle, also schon mit dem beginnend veränderten Virus durchgeführt worden. Darüber hinaus haben wir Daten aus den ebenfalls erwähnten Real-World-Studien vorgelegt. Wir haben uns in unserer Stellungnahme auf drei Publikationen bezogen. Allerdings kommen ständig neue hinzu. Wir sind als Firma daran interessiert, diese Brücke zwischen unseren Daten aus randomisiert kontrollierten Studien wie COMET-ICE in der ersten Welle der Pandemie, aus COMET-TAIL in der Delta-Welle, den mehrfach erwähnten In-vitro-Daten, die ihre Limitation haben, zu schlagen. Die Übertragbarkeit in den klinischen Alltag ist hier immer wieder mit Fragen zu versehen.

Nichtsdestoweniger sind die In-vitro-Daten enorm wichtig, um zumindest einen Anhalt aus den Pseudovirus- oder Lebendvirusversuchen zu geben, um die Neutralisationsaktivität zumindest abschätzen zu können. Es bleibt aber die Herausforderung innerhalb dieser sich extrem schnell verändernden Situation, bestenfalls randomisiert kontrollierte Daten zu haben. Aber wir haben alle gesehen, wie schnell sich neue Subvarianten entwickeln können. Ergo glauben wir, dass Real-World-Evidenz trotz der genannten Limitationen diese Brücke schließen kann. Es gibt mittlerweile eine Vielzahl von Daten gegenüber beispielsweise BA.2- oder BA.1-Varianten. Noch einmal: Bei Omikron BA.1 hatten wir eine vollerhaltene Wirksamkeit. In-vitro-Daten konnten beispielsweise zeigen, dass es zwischen BA.2 und BA.1 keinen Unterschied gab. Sagen wir es einmal wissenschaftlich etwas besser ausformuliert: Eine vergleichbare Wirksamkeit für die Endpunkte Hospitalisierung oder Tod konnte für Patienten, die unter dieser Variante untersucht worden sind, gezeigt werden.

Ich möchte auch ergänzen, dass in der COMET-ICE-Studie limitiert, wenn überhaupt Patienten aus den Hochrisiko-Gruppen eingeschlossen waren. Es waren schon mehr in der COMET-TAIL-Studie. Aber auch hier sehen wir die Brücke in der Real-World-Evidenz, weil beispielsweise Real-World-Daten mit mehr Patienten vorliegen, beispielsweise Transplant-Patienten oder Patienten mit anderen komplexen Erkrankungen, die diese Lücke füllen können.

Der letzte Punkt, den Sie angesprochen haben, ob wir weiter daran interessiert sind, randomisiert kontrollierte Studien durchzuführen: Das sind wir. Gleichzeitig muss man immer wissen, wie groß der Versatz ist. Ich glaube, wenn wir aus der jetzt laufenden BA.5-Welle randomisiert kontrollierte Daten darstellen, wird das wahrscheinlich in einem Jahr sein, selbst wenn man enorm schnell werden wird. Dann haben wir längst wieder die nächste Subvariante, davon ist zumindest auszugehen, obwohl wir als Hersteller nicht die große Glaskugel haben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Nichtsdestotrotz, gute Daten zu generieren, lohnt sich immer. – Herr Vervölgyi, haben Sie dazu eine Rückfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein danke, das reicht mir.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe Frau Bickel, Herrn Ludwig oder Herrn Dormann – beide haben sich gemeldet –, Frau Kunz noch einmal und dann Frau Holtkamp. Beginnen wir mit Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker: Sie haben gerade ausgeführt, für wen die neutralisierenden Antikörper infrage kommen. Mich interessiert, wie das im Vergleich zu Remdesivir zu sehen ist. Das ist eine relativ aufwendige Applikation, also die Antikörper und jetzt auch Sotrovimab und im Vergleich Remdesivir. Welchen Stellenwert hat Sotrovimab?

Dann hat mich gewundert: Auf der Website von COVRIIN wird bei den neutralisierenden monoklonalen Antikörpern unterschieden, einmal zwischen dem Evusheld als erste Wahl und dem Sotrovimab als zweite Wahl. Wie schätzen Sie das in der Klinik ein? Herr Professor Witzke hat etwas dazu gesagt. Trotzdem frage ich mich: Wie kommt man zu diesen Einschätzungen gemäß COVRIIN, dass Evusheld erste Wahl ist, das jetzt auch zugelassen ist, und die zweite Wahl Sotrovimab? – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Remdesivir nicht vergessen, das war auch eine Frage. Herr Witzke, möchten Sie etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Ja, das kann ich machen. – Die Basis der frühen Therapie sind die antiviralen Medikamente. Das sind die drei genannten, das Molnupiravir, das Remdesivir und Nirmatrelvir/Ritonavir, auch als Paxlovid bekannt. Das heißt, der Therapiestandard ist, dass diese antivirale Medikation bei Risikopatienten gegeben wird. Es gibt aber einzelne wenige Patienten, die zusätzlich – das sind die schwer immundefizienten Patienten, die kein gutes Immunsystem haben – einen monoklonalen Antikörper bekommen. Das heißt, das ist immer ein Zusatz. Das ist niemals eine Monotherapie mit diesem Antikörper, sondern immer eine Zusatztherapie zu einem der drei genannten Medikamente.

Das sogenannte Evusheld bindet die aktuell kursierenden Varianten etwas besser und hat seit kurzer Zeit die Zulassung zur Therapie. Deshalb sagte ich, die größte Erfahrung dieser Kombinationstherapie existiert mit dem Sotrovimab. Ich selber bin Mitglied dieser Arbeitsgruppe, und deshalb wurde das Evusheld auf den ersten Platz dieser fakultativen Therapie gesetzt. Es hat aber einige Probleme bei der Applikation. Es muss in den Muskel gespritzt werden, was bei vielleicht schon schwerer vorerkrankten Patienten oder bei blutungsgefährdeten Patienten nicht einfach ist. Deshalb sehe ich grundsätzlich, dass es einen Platz für beide dieser Antikörper gibt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe noch Herrn Professor Wörmann und Herrn Dormann, Sie melden sich die ganze Zeit. Wenn Sie dazu noch etwas sagen, wäre das super. Wir beginnen mit Herrn Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurze Ergänzung zu dem, was Herr Witzke gesagt hat: Es fehlt uns leider die wirklich gute Datenlage. Die FDA hat die Diskussion zuerst aufgegriffen, da ging es um die Frage, wo der Wert von Evusheld ist. Es kam die Diskussion auf, dass in der Zulassungsstudie beide Antikörper in einer Dosierung von 150 Milligramm appliziert worden waren. Sowohl FDA als auch EMA empfehlen jetzt die doppelte Dosis. Auch das hat eine unsichere Datenlage, ist allein aufgrund von In-vitro-Daten bedingt. Insofern fehlen uns vergleichende Studien. Die Daten, die ich zitiert habe, die von EMA und FDA aufgegriffen wurden, haben dazu geführt, dass auch COVRIIN diese Gradierung gemacht hat und ein Unterschied bei der Empfehlung gemacht wurde. Ich glaube, der wichtigste Punkt ist der, den Herr Witzke betont hat. Es ist nicht komplett dasselbe Kollektiv. Wir sehen aber vulnerable Patienten. Die vulnerablen Patienten sind die, die in diese Studien aufgenommen wurden, die ein höheres Risiko für einen schlechten Verlauf von COVID-19 haben. Dann gibt es spezifisch die Patienten, die ein hochdefizientes Immunsystem, also speziell ein Antikörperbildungsproblem haben. Das sind die, die sich zusätzlich für diese Antikörper qualifizieren.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Dormann und Herr Ludwig zu diesem Thema.

Herr Prof. Dr. Dormann (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich bin auch gegen einen Blick in die Glaskugel, aber die Diskussion momentan scheint mir von verschiedenen Hypothesen geleitet zu sein. Wenn man auf die Datenlage zurückblickt, die uns vorliegt, haben wir letztendlich eine Studie, die zwischen dem 27. August 2020 und dem 11. März 2021 durchgeführt worden ist. Das ist nach RKI die zweite bzw. dritte Welle bzw. Phase null bis drei der Corona-Pandemie. Wir befinden uns jetzt in der Phase acht bzw. in der sechsten Welle, dominiert von BA.5, mit ungefähr, ich glaube, nach dem Wochenreport von letzter Woche etwa 96 Prozent. Dazu kommen noch drei Prozent BA.4, und dann bleibt noch ein kleiner Rest.

Wir haben das grundsätzliche Problem der hohen Dynamik der Pandemie, das ist uns allen bewusst. Aber ich denke, wenn wir eines in der Pandemie gelernt haben, dann das, dass jede einzelne Welle und jede einzelne Phase ein unterschiedliches klinisches Spektrum mit unterschiedlichen Morbiditäten und Mortalitäten ergeben hat. Ich habe selber viele Patienten und Patientinnen gesehen. Im Rahmen der Studie ist mir aufgefallen, dass wir im Rahmen der Omikron-Variante einen deutlich mildereren Verlauf haben, als es bei der Delta-Variante der Fall war. Ich denke, das ist Konsens.

Wenn man sich den Endpunkt Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen anschaut, hat Sotrovimab keinen signifikanten Vorteil gebracht, sodass wir aus der Jetzt-Situation – das Dilemma haben wir – letztendlich eine Studie der Vergangenheit beurteilen sollen, deren zweckmäßige Vergleichstherapie, wie Sie alle betont haben, eigentlich nicht vorhanden ist; denn wir hatten damals zu dem Untersuchungszeitraum in der zweiten und dritten Welle oder Phase null bis drei keine abgeschlossenen Impfzyklen der Patientinnen und Patienten. Von daher können wir über das fehlende Ansprechen auf bestimmte Impfungen oder Impfzyklen momentan nur spekulieren.

Der Zulassungsstatus bezieht sich momentan auf entsprechende Risikogruppen, der aber diese Risikogruppe explizit nicht beinhalten kann. Von daher fehlt mir die Datengrundlage, aufgrund derer ein Zusatznutzen ausgesprochen werden kann. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Können Sie noch etwas zu dem sagen, was Frau Bickel gefragt hat? Es ging um den Unterschied zwischen erster und zweiter Option, Evusheld oder dieser Wirkstoff Sotrovimab, wieso es zu dieser Einteilung, zu dieser Abstufung kam?

Herr Prof. Dr. Dormann (AkdÄ): Ich denke, der Adressat ist Herr Wörmann.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Nein, das geht an Sie. – Könnten Sie etwas sagen oder ableiten, wie das RKI oder die COVRIIN-Seite darauf kommen könnte?

Herr Prof. Dr. Dormann (AkdÄ): Wir hatten vorher eine Selektion, das heißt wir hatten eine Subspezialisierung oder eine Subpopulation, die explizit auf die Impfungen nicht angesprochen hat und keine Antikörper bilden konnte. Diese Subgruppe konnte man entsprechend analysieren. Da konnte man diese Daten zeigen. Aber wir haben in diesen Studien nicht diese Subgruppe der Nichtansprechenden auf Impfung gehabt. Das subsumieren wir jetzt sozusagen Post-hoc auf diese Risikokategorien. Die gab es aber damals nicht. Man muss vielleicht noch eines dazu sagen: Wenn man jetzt Risikokategorien einteilt, basiert das auf Risikokategorien einer geimpften Population. In der Phase zwei, drei hatten wir Risikokategorien noch nicht auf der Basis der geimpften Population allein bezogen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Frau Behring. – Ich glaube, das Entscheidende ist von Herrn Dormann gesagt worden. Ohne Zweifel sind die klinischen Erfahrungen extrem wichtig, aber es sind klinische Erfahrungen und nicht evidenzbasierte Grundlagen für die Entscheidung, wie die Antikörper in einer jeweils sehr dynamischen Entwicklung bei COVID-19 funktionieren. Ich bin etwas erstaunt, dass zwar viele Leitlinien genannt wurden, aber nicht die aktualisierte WHO-Guideline, die vor wenigen Tagen in der zwölften Fassung erschienen ist. Die sagt sehr eindeutig und klar, dass in der jetzigen Situation mit der BA.4-, BA.5-Prädominanz sowohl die Kombination Evusheld als auch Sotrovimab eine strong recommendation against use bekommen haben. Dafür gibt es Grundlagen.

Ich denke, es gehört sich, dass man sie erwähnt, wenn man diese Punkte anspricht. Die Leute, die diese Guideline seit zwei Jahren permanent aktualisieren, sind erfahrene und aus verschiedenen Disziplinen der Medizin kommende Experten. Ich denke, vor diesem Hintergrund müssen wir akzeptieren, dass wir den Nutzen nicht anhand klinischer Erfahrungen bewerten können, sondern wir müssen schauen, welche die vorherrschende Dominante ist und ob es dazu evidenzbasierte Studien gibt. Die gibt es für Sotrovimab und Evusheld definitiv nicht. Vor diesem Hintergrund müssen wir klar sagen: Der Zusatznutzen ist in der Situation bei BA.4, BA.5 nicht belegt. Wie das in Zukunft bei anderen Varianten sein wird, müssen wir abwarten.

Das andere ist etwas um den heißen Brei herumgeredet. Tatsache ist, dass es unabhängige Institutionen gibt, die in dieser Situation keinen Zusatznutzen für Sotrovimab sehen. Ich erinnere Sie an die damals etwas lustigen Versuche von Herrn Spahn, monoklonale Antikörper für viel Geld zu besorgen, die letztlich am Ende keine Wirksamkeit hatten und mehr oder weniger nicht eingesetzt wurden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank für dieses Statement. Das macht die versorgungsnaher Datenerhebung noch schwieriger, wegen fehlender Empfehlung. – Herr Professor Witzke noch einmal.

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Ich habe noch zwei Anmerkungen zu dem Letztgesagten. In den Leitlinien sind die Versorgungsdaten, die es gibt und die den Autoren bekannt sind, nicht berücksichtigt worden, weil die S3-Leitlinien nicht auf der Grundlage dieser Daten erhoben werden können. Das ist der Unterschied der COVRIIN-Empfehlungen zum Beispiel zu den

WHO-Empfehlungen, dass wir diese vorhandenen Daten zu Omikron-Varianten in der COVRIIN-Arbeitsgruppe mit einbezogen haben. Das erklärt, glaube ich, den Unterschied. Strong recommendation against basiert nicht auf klinischen Daten, sondern auf Reagenzglasdaten. Das heißt, das sind keine Patientendaten, sondern im Wesentlichen Reagenzglasdaten. Die vorhandenen Versorgungsdaten sprechen für eine Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper.

Ein letzter Punkt: Es wurde gesagt, die Daten seien im Wesentlichen bei ungeimpften oder wenig geimpften Patienten erhoben worden. Das ist richtig. Wir reden über den Einsatz insbesondere bei transplantierten oder hämatologischen Patienten. Das ist das, was Herr Wörmann und ich versuchen, zu sagen. Wir wissen, dass diese Patienten typischerweise nicht auf die Impfung reagieren. Auch wenn man die vier- oder fünfmal impft, können die nicht reagieren, weil die entsprechenden Zellen durch die Erkrankung und durch Medikamente gehemmt sind. Das ist die Patientengruppe, bei der wir die Medikation mit monoklonalen Antikörpern für sehr wichtig halten. Ich denke, dass die nicht ganz dem Ausgangskollektiv entspricht, aber dass es insbesondere Patienten sind, die keine Impfantwort gezeigt haben. Das ist, glaube ich, der wesentliche Punkt, den wir hier versuchen zu machen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das ist eine separate Gruppe, die zwar von der Zulassung umfasst, aber hier nicht separat untersucht worden ist. – Herr Professor Wörmann und dann nochmal Herr Professor Ludwig. Danach würde ich gern Frau Bickel zurückfragen, ob sie Antworten gefunden hat. Bitte, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Ergänzung: Ich weiß, das macht sich jetzt nicht gut, Herr Ludwig, aber wenn ich die WHO richtig verstehe, ist die Strong recommendation gegen Ronapreve aber nicht gegen Evusheld ausgesprochen worden. Sotrovimab steht, glaube ich, so drin, wie Sie es sagen.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das stimmt nicht, Herr Wörmann. Ich habe sie mir zufällig vorhin noch einmal angeschaut. Die Strong recommendation war auch gegen Evusheld ausgesprochen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gegen Casirivimab aber nicht gegen – –

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich schaue gern noch einmal hinein. Aber unabhängig davon: Das, was eben angeklungen ist, dass die WHO-Guidelines und jetzt auch die zwölfte Fassung auf In-vitro-Daten oder nicht auf klinischen Studiendaten basieren, stimmt nicht. Sowohl zu den mehr oder weniger gut wirksamen antiviralen Medikamenten als auch zu den monoklonalen Antikörpern werden sehr wohl klinische Studiendaten ausgewertet, natürlich auch In-vitro-Daten, was die Empfindlichkeit der jeweiligen Varianten gegenüber den Wirkstoffen beinhaltet. Von daher würde ich die WHO-Leitlinien als ein wichtiges Instrument betrachten, evidenzbasierte Entscheidungen zu treffen.

Natürlich sind Erfahrungen – – Herr Witzke, ich behandle auch jede Woche noch Patienten, die immunsupprimiert sind, die keine Antikörper haben. Die kenne ich sehr wohl in meiner Praxis, aber ich würde ihnen in der jetzigen Situation ohne vernünftige Daten, dass die jeweilige Variante auf ein antivirales Medikament oder einen Antikörper anspricht, sozusagen nur aufgrund früherer Daten gegen andere Varianten, diese Medikamente nicht geben. Ich denke, das ist ein großes Problem. Wir wissen, dass unter den Medikamenten einige sind, die bisher in Deutschland von der EMA noch nicht zugelassen sind, Molnupiravir als ein Beispiel. Von daher sollten wir, glaube ich, doch nicht die evidenzbasierte Medizin, große klinische Studien, die bei der jeweiligen Variante etwas zeigen müssen, vollkommen außer Acht lassen. Das ist mein Appell. – Das andere schaue ich mir gern an, Herr Wörmann, dann kann ich Ihnen eine kurze E-Mail schicken.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Auch wir werden jedem Hinweis nachgehen und noch einmal genau prüfen. – Frau Bickel, sind Ihre Fragen beantwortet, oder gab es noch eine Rückfrage?

Frau Bickel: Alles klar, danke.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann habe ich noch eine Frage von Frau Kunz und Frau Holtkamp. Bitte, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Meine Frage bezieht sich auf die Risikofaktoren der Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren und ist zum einen an die Kliniker und auch an den pharmazeutischen Unternehmer gerichtet. An die Kliniker wäre die Frage: Erscheint die gewählte Altersgrenze von ≥ 55 Jahre als Risikofaktor aus klinischer Sicht angemessen?

Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer schließt sich daran an. In der Studie hatten über 50 Prozent in beiden Armen nur einen Risikofaktor. Die Frage, die sich stellt, ist: Wie viele dieser Patienten hatten als einzigen Risikofaktor das Alter und von diesen Patienten dann auch das Alter unter 60 Jahre?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wie relevant ist die Altersgrenze? Wie würden Sie das als Kliniker einschätzen? Dann noch die Frage an den pU. Mag jemand etwas dazu sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal kurz: Das ist nicht mein Hauptthema. Das ist genau das, was wir am Anfang gesagt haben. Wir haben durchaus mit den Daten und Einschlusskriterien Probleme gehabt, weil es zum Beispiel auch einen BMI über 30 als Kriterium gab. Auch das finden wir als Einzelfaktor schwierig, genauso wie das Alter 55 Jahre. So, wie wir uns fokussiert haben, dürften wir uns nur auf die Hochrisikopatienten bei uns konzentrieren. Wir finden die Einschlusskriterien sehr liberal und würden uns nicht daran orientieren.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Witzke.

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Ich glaube, bei dem Patientenkollektiv, das wir im Blick haben, die schwer Immundefizienten, spielt das Lebensalter eine untergeordnete Rolle, sondern der schwere Immundefekt und das Unvermögen, Antikörper zu bilden, spielen die hauptsächliche Rolle. Das ist der Parallelschluss, der gezogen wird, dass solche Patienten, die den Status eines Ungeimpften haben, weiterhin von einem Antikörperprodukt profitieren können. Ich glaube, die Situation der damaligen Studie hat sich fundamental geändert, muss man sagen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann als Kliniker bitte Herr Professor Dormann noch einmal, und dann geht die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Dormann.

Herr Prof. Dr. Dormann (AkdÄ): Dem würde ich mich anschließen. Die Situation hat sich fundamental geändert. Wir haben in der Studie $> < 70$ Jahre, dann gibt es Studien, die bei immunisierten Patienten einen Cut off von 65 Jahren gewählt haben. Dann gibt es Studien, die einen Cut off von 55 Jahren gewählt haben. Das wesentliche Element, die Kombination und die Anzahl der Komorbiditäten oder Risikofaktoren sind häufig unberücksichtigt geblieben.

Wir haben in der vorliegenden Studie im Kontrollarm vier Todesfälle gehabt und null im Sotrovimab-Arm. Wenn wir davon ausgehen, dass die BA.4- und BA.5-Variante eine massiv deutlich geringere Mortalität hat, dann stellt sich die Frage, wo dieser Zusatznutzen bleiben soll, zumal der Alterseffekt relativ ist und kein Hauptkriterium darstellt, weil wir nicht wissen, wie der Immunstatus ist. Das haben die Kollegen schon gesagt. Ein Patient mit einem gesunden Immunstatus, der 75 Jahre alt ist, hat sicherlich einen besseren als ein 55-Jähriger mit entsprechendem Nichtansprechen. Wir haben in anderen Studien gesehen, dass die über 90-Jährigen eine geringere Sterblichkeit haben. Also stellt sich die Frage, ob wir nicht sogar drei Kategorien der langlebigen Patienten noch mitnehmen sollten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Jetzt bitte Herr Westermayer für die letzte Frage von Frau Kunz.

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): In der Studie, die in einer Frühphase der Pandemie durchgeführt worden ist, haben wir als Risikofaktor das Alter ≥ 55 Jahre definiert. Das war mit ungefähr knapp 50 Prozent der Patienten in beiden Armen ausgewogen. Insgesamt 47 Prozent der Patienten hatten genau diesen Risikofaktor. Ich habe jetzt keine Auswertung vorliegen, in der das solitär betrachtet worden ist. Das heißt, die Patienten könnten auch andere Risikofaktoren gehabt haben. In der Studie war das Übergewicht mit 60 Prozent der häufigste Risikofaktor und der zweithäufigste das Alter über 55 Jahre.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Kunz, beantwortet das Ihre Fragen?

Frau Dr. Kunz: Ja, zum Teil. Leider gibt es keine Auswertung dazu, wie viele Patienten nur einen Risikofaktor, hier den Risikofaktor Alter, haben. Das habe ich mitgenommen. – Zu den Ausführungen von Herrn Witzke wollte ich ergänzen: Es ist nachvollziehbar, dass Sie sagen, dass nur die immundefizienten Patienten oder dass gerade die Patienten ab einem Alter von 55 Jahren sicherlich Risikopatienten sind. Aber genau die Patienten waren in der Studie ausgeschlossen. Deshalb hat sich die Frage gestellt: Was leiten wir aus den Ergebnissen der Studie ab, wenn Patienten 55 Jahre alt aber nicht immundefizient waren? Deshalb war die Frage gestellt worden. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Witzke, noch etwas ergänzend dazu?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Ja. – Es gibt Studien, in denen für die immundefizienten Patienten, auch die transplantierten und nephrologischen Patienten eine dramatische Wirksamkeit beschrieben ist. Ich glaube, dass die Wirksamkeit ursprünglich dort viel größer gewesen ist. Auch bei Omikron sind schwere Verläufe, gerade bei den immundefizienten Patienten, leider weiterhin vorhanden. Grundsätzlich ist Omikron als Virus nicht viel harmloser, sondern die Immunität des Großteils der Bevölkerung ist einfach besser. Deshalb sind die Verläufe ganz anders. Aber die schwer Immundefizienten, die keine Immunität aufbauen können, haben weiterhin, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt werden, große Probleme. Das Problem für diese Patienten ist nicht gelöst. Die bedürfen ganz klar einer Therapie.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, vielen Dank. – Ich lese gerade aus dem Chat: Herr Professor Ludwig hat korrigiert, dass sich die Empfehlung in der WHO-Leitlinie die gegen das Arzneimittel Ronapreve bezog. – Frau Kunz, ich würde jetzt weitergehen. Frau – Mohrlang, ist es auf diese Frage bezogen, was Sie sagen wollten?

Frau Mohrlang (GlaxoSmithKline): Ja, genau. – Ich will noch einmal betonen, dass uns diese Herausforderung, ich will nicht sagen das Dilemma, wahrscheinlich alle betrifft. Ich will aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers sagen, dass wir absolut committed sind, daran interessiert sind, Daten zu generieren, randomisierte, kontrollierte In-vitro-Daten, wenn immer eine neue Virusvariante am Horizont erscheint und, ich will es noch einmal betonen, um als Brücke trotz der Limitationen unklinische Wirksamkeit abschätzen und belegen zu können, auch die genannten Real-World-Daten. Ich will auch betonen: Es kommen ständig neue Daten hinzu. Gerne stellen wir Ihnen eine Übersicht aller Real-World-Daten für Ihre Information und Kenntnisnahme zur Verfügung, die mittlerweile deutlich über die in der schriftlichen Stellungnahme von uns dargelegten drei Publikationen hinausgehen.

Das Dilemma, das Sie alle zu Recht beschreiben, dass wir gute Daten aus der COMET-ICE-Studie haben, die in der ersten Welle der Pandemie erhoben worden sind, als die Risikopopulationen komplett anders definiert waren, steht völlig außer Frage. Darüber hinaus sind wir absolut daran interessiert, dass jeder Patient mit einem hohen Risiko in Deutschland und überall auf der Welt die Medikation erhält, die in dieser Phase die wirksamste ist. Unser Beitrag ist, Daten zu liefern, um diese Abschätzung möglich zu machen, seien es In-vitro- oder Real-World-Daten, immer wieder ergänzt durch randomisierte und kontrollierte Studiendaten. Da greife ich noch einmal die COMET-TAIL-Studie heraus, die zumindest in der Delta-Welle – auch die liegt schon länger zurück – durchgeführt wurde und vergleichbare

Daten zu COMET-ICE zeigen konnte unter Einschluss von geringen Zahlen von Hochrisikopatienten und auch insbesondere schon geimpften Patienten von eins bis drei Impfungen. – Vielleicht soweit das Wichtigste.

Ich würde gern noch einmal auf die WHO-Leitlinie eingehen. Ich möchte in Fairness und Transparenz – – Das ist immer unser wichtigstes und größtes Gut. Wir teilen, was wir wissen und sind absolut klar zu dem, was wir auch nicht wissen; denn – ich nenne sie noch einmal – die große Kristallkugel, haben wir nicht. Die WHO hat zu unserem Leidwesen Sotrovimab in die strong recommendation against eingeschlossen. Wir sehen das anders als die WHO. Unbenommen nimmt die WHO eine globale und eine extrem wichtigste Stellung ein. Es steht mir überhaupt nicht zu, die WHO in irgendeiner Form zu kritisieren. Es geht am Ende des Tages immer darum, Patienten bestmöglich zu behandeln und niemanden zu gefährden. Das ist absolut unbenommen.

Ich weiß, es ist ein nicht einfaches und schwieriges Thema, auch das haben wir versucht, in der Stellungnahme darzulegen, nämlich das Thema In-vitro-Daten und Neutralisationsaktivität. Hier sehen wir, dass die WHO die vorhandenen klinischen Daten als Grundlage gelegt, aber die Entscheidung auf Basis der In-vitro-Daten gefällt hat. Wir haben gegenüber unseren In-vitro-Daten eine andere Position als die WHO.

Ich will keinen Ausflug in das komplizierte Thema von In-vitro-Essays und Vergleichbarkeit machen, tue es nur mit zwei Sätzen: Wir sehen aufgrund der dualen Wirkung beim Sotrovimab Vorteile, ergo auch in allen Untersuchungen, trotz Einschränkung der Neutralisationsaktivität, grundsätzlich keinen Wirkverlust, auch gegenüber anderen Antikörpern oder Antikörperkombinationen. Das sehen wir aufgrund unseres Ansatzes, der etwas anders ist, was das Viruseindringen in die Zelle betrifft. Darüber hinaus sehen wir als zweiten Punkt, dass wir Effektorfunktionen erhalten haben, die gleichzeitig eine Wirkung im Patienten entfalten sollten. Für beides stehen In-vitro-Daten aus Pseudo- und Lebendvirusdaten zur Verfügung, und für die Effektorfunktionen gibt es auch Untersuchungen, ja, auch die wieder in-vitro zum Beispiel aus Mausmodellen, an denen man sehen kann, dass, selbst wenn die Neutralisationsaktivitäten stark eingeschränkt sind, trotzdem eine In-vitro-Wirksamkeit gezeigt werden konnte, woraus wir ableiten, dass das mit der Effektorfunktion zu tun hat. Das Ganze mündet wieder in den Aspekt, Real-World-Daten können mithelfen und sagen, wie man es denn in die Klinik bringt. Das ist unser Commitment.

Vielleicht als Letztes: Wir haben weiterhin eine nicht eingeschränkte Zulassung durch die EMA, die absolut und völlig zu Recht ist. Wir teilen jegliche Daten immer sofort mit der EMA, dass sie entsprechend inkludiert und von Ärzten in der Fachinformation eingesehen werden können. Zu Recht weist die EMA hier auf das Thema BA.4-/BA.5-Einschränkungen in vitro hin, sagt aber gleichzeitig, die Übertragung in die Klinik ist letztlich nicht komplett beantwortet.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Mohrlang, für die Offenheit in diesem Fall. – Hier wurde intern auch noch einmal geprüft. Herr Ludwig, es steht tatsächlich strong recommendation against. Darin ist Sotrovimab erwähnt. – Jetzt habe ich noch eine Frage von Frau Holtkamp. Frau Holtkamp, Sie warten schon lange auf Ihre Frage.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. – Kontrollierte Studien sind wichtig, aber das Virus trickst uns mit immer neuen Varianten aus, deshalb eine Rückfrage an Herrn Witzke: Erheben Sie systematisch bei Ihren Patienten, welche Variante vorliegt, auch im Hinblick auf neuere Subvarianten, die im Moment beobachtet werden, idealerweise vor der Therapieentscheidung oder spätestens während der Behandlung?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Das wird nicht für den Individualpatienten gemacht, sondern es gibt ein Screening. Im Augenblick ist nahezu alles BA.5. Es gibt fast keine Ausnahmen. Es ist immer wieder eine kritische Phase, wenn ein neues Virus auftaucht, weil es dann Überlappungen gibt. Es ist leider in Deutschland nicht gelungen, das so schnell zu bekommen, dass man die Virusvariante hat, wenn man therapiert. Es gelingt uns hier in Essen

nicht, obwohl wir eine große Virologie am Standort haben, das umzusetzen. Es muss sofort therapiert werden. Die antivirale Therapie ist umso besser wirksam, je früher man therapiert. Ich sehe nicht, dass das in Deutschland flächendeckend gelingen wird.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Holtkamp, eine Rückfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja. – Flächendeckend natürlich nicht, aber erheben Sie solche Daten?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Die werden aus einer Stichprobe von unserer Virologie erhoben, vielleicht von 10 Prozent der Patienten, sodass man im Nachgang eine Woche später für das Kollektiv weiß, welche Virusvariante kursiert. Ich weiß, dass es auch an anderen Universitätskliniken so gemacht wird, aber nicht in der Breite in Deutschland.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, vielen Dank. – Ergibt sich noch eine weitere Frage, Frau Holtkamp, oder ist das erledigt?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. – Es wäre interessant, irgendwann zu erfahren, ob daraus irgendwelche Rückschlüsse gezogen werden können. Wird das wissenschaftlich aufgearbeitet und veröffentlicht?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Im Nachgang wird das ausgewertet. Das machen viele. Aber für die Behandlung des Individualpatienten hat die Virusvariante leider keine Bedeutung, weil es zu lange dauert, bis sie bekannt wird. Aber das wird in Kohortenstudien oder so betrachtet werden. Aber wir wissen alle, das sind die Versorgungsstudien, die, glaube ich, wichtig sind, dass man sie hat. Es ist aber nicht das Gleiche wie kontrolliert, randomisierte Studien.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe jetzt Herrn Jah auf der Rednerliste. Ich vermute, es ging um die WHO-Leitlinie. Ist Ihr Wortbeitrag noch relevant?

Herr Dr. Jah: Richtig, es ging um die WHO-Leitlinie. Ich wollte eine Sache korrigieren. Die Dosis für die Therapie waren immer 600 Milligramm, auch in der Studie und dass die PrEP die 300 Milligramm hatte.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Für welchen Wirkstoff? Für Evusheld?

Herr Dr. Jah: Es geht um den Kommentar von Professor Wörmann über die FDA, die die Dosis bei Evusheld gegen unterschiedliche Varianten erhöht hat. Aber die Dosiserhöhung war für die Prophylaxe und nicht für die Therapie.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau. Uns war wichtig, um welchen Wirkstoff es gerade ging, zu dem Sie kommentiert haben. Das war relevant. – Frau Kunz, Sie haben noch eine Frage?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Infusionsdauer. In der Studie wurde die Infusionsdauer von einer Stunde gewählt, im Gegensatz zu der Fachinformation, in der nur 30 Minuten Infusionsdauer vorgegeben ist. Die Frage ist: Warum wurde eine längere Infusionsdauer gewählt? Die zweite Frage schließt sich daran an. Im EPAR wird auf infusionsbedingte Reaktionen in einer anderen Sotrovimab-Studie hingewiesen, die ACTIV-3-TICO-Studie, die Sotrovimab in der stationären Anwendung untersucht hat. Dort gab es lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen. Wie war da die Infusionsdauer?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dazu hat sich Frau Wallisch von GSK gemeldet.

Frau Wallisch (GlaxoSmithKline): Ich möchte die Frage beantworten, wieso es diese 60 und 30 Minuten gab. Die 60 Minuten kommen aus der Zulassungsstudie COMET-ICE. Es lief gleichzeitig noch eine Studie, die BLAZE-4-Studie, da wurde Sotrovimab über 30 Minuten verabreicht. Die EMA hat diese Daten aus der BLAZE-4-Studie im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu Sotrovimab berücksichtigt. Daher kommen die 30 Minuten in der Fachinfo.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Die andere Frage war, glaube ich, noch offen, Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Es war noch die Frage: Im EPAR wurde die Studie ACTIV-3-TICO zur Untersuchung von Sotrovimab in der stationären Anwendung genannt. Da gab es bei zwei Patienten lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen. Da war die Frage, wie lange die Infusionsdauer in dieser Studie war.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Können Sie etwas zu der Studie sagen, Frau Mohrlang?

Frau Mohrlang (GlaxoSmithKline): Die Infusionsdauer in ACTIV-3-TICO müssten wir noch einmal nachschauen. Was ich aber betonen will, ist, dass diese Studie in einer anderen Population erfolgt ist, nämlich bei bereits schwer erkrankten hospitalisierten Patienten. Da sehe ich einen Zusammenhang, aber zu den infusionsbedingten Nebenwirkungen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht können Sie uns diese Information im Nachgang geben.

Frau Mohrlang (GlaxoSmithKline): Gerne, ja.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich sehe keine weiteren Fragen. Ich glaube, die Frage, die uns hier beschäftigt, ist, für welche Patienten derzeit dieses Produkt in der Versorgung infrage kommt. Interessant ist, wenn Sie Ihre randomisiert kontrollierten Studien beginnen, dass uns die Daten zur Verfügung gestellt bzw. transparent gemacht werden. – Ich bitte jetzt den pharmazeutischen Unternehmer, die Anhörung aus Ihrer Sicht zusammenzufassen.

Frau Plesnila-Frank (GlaxoSmithKline): Herzlichen Dank, dass Sie uns Gelegenheit gegeben haben, mit Ihnen so aktiv zu diskutieren. Ich möchte nicht ausführlich zusammenfassen. Es sind sehr interessante Aspekte besprochen worden. Die nähere Beschreibung, welche Patienten heute die Patienten sind, die einen Antikörper bekommen sollen, wurde sehr einheitlich gesehen. Welche Patienten sind für die Antikörper-Therapie geeignet? Die Rolle des Alters wurde diskutiert und gegen Ende, was eine frühe Therapie für Patienten bedeutet. Es wurde an mehreren Stellen erwähnt, dass wir in einer dynamischen Situation sind. Ich glaube, dem stimmen wir hier alle zu. Da gibt es keinen Widerspruch. Worauf wir heute schauen, ist sicherlich nicht das, worauf wir morgen in Bezug auf die Virus-Mutationen schauen werden.

Ich möchte eine etwas kontroverse Sache aufgreifen: An eins, zwei Stellen wurde gesagt, in der heutigen Situation kann man nur sagen, der Zusatznutzen von Sotrovimab wäre nicht belegt. Das sehen wir sicherlich anders, weil diese Evidenz nicht vorliegt, dass man von keinem Zusatznutzen spricht. Es gibt keine klinische Evidenz, dass dem so sei, sondern was wir wissen, ist, dass wir nicht wissen, wie groß die Wirksamkeit derzeit in der jetzigen Situation ist. Das möchte ich gern noch einmal festhalten. Die klinische Evidenz, die vorliegt, ist eine Studie, die aus einer anderen Phase stammt. Aber das ist die kontrollierte Studie, die vorliegt.

Abschließend ist mir gerade in den Sinn gekommen, und ich möchte Professor Drosten zitieren, der vor zwei Wochen in der „Süddeutschen“ gesagt hat: „Die Evidenz von heute, die hat man leider nicht, die entsteht gerade erst“. Ich glaube, dass ist ein schönes Abschlusswort für die heutige Anhörung. – Danke schön.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Die gilt natürlich auch für alle anderen Sachen. Nichtsdestotrotz hat sich die Dynamik der Pandemie ein wenig auch auf unsere Anhörung übertragen. Ich danke allen für die aktive Teilnahme und den Input, der hier beigetragen worden ist. Wir werden das alles prüfen, abwägen, und in einigen Wochen werden Sie den Beschluss sehen. Ich wünsche allen noch einen schönen Tag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 12:07 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-084-z Sotrovimab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Sotrovimab Behandlung von COVID-19

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none">- Remdesivir, Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16. September 2021- Remdesivir, Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 7. Juli 2022
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sotrovimab N/N Xevudy®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Xevudy 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.
Dexamethason H02AB02 Dexa inject JENAPHARM®	Dexa 4/8/40/100 mg inject JENAPHARM wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.
Remdesivir J05AB16 Veklury®	Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei: <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) - Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.
Regdanvimab N/N Regkirona®	Regdanvimab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit bestätigter Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19), die keine Sauerstoffsubstitution benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben.
Casirivimab/ Imdevimab N/N Ronapreve®	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. - Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Anakinra L04AC03 Kineret®	Kineret wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie) benötigen und bei denen das Risiko für eine Progression zu einer schweren respiratorischen Insuffizienz besteht, bestimmt anhand einer Plasmakonzentration des löslichen Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptors (suPAR) von ≥ 6 ng/ml.
Tocilizumab L04AC07 RoActemra®	RoActemra ist zur Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen angezeigt, die systemische Corticosteroide erhalten und eine zusätzliche Sauerstofftherapie oder maschinelle Beatmung benötigen.
Nirmatrelvir/ Ritonavir N/N Paxlovid®	Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGBV

Vorgang: 2022-B-084-z

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12.04.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	26
3.3 Leitlinien.....	37
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	88
Referenzen	92

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ECMO	Extracorporeal Mechanical Oxygenation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HFNC	High-Flow Nasal Cannula
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive Care Unit
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMV	invasive mechanical ventilation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MAGICapp	Making GRADE the Irresistible Choice
MD	Mean Difference
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
nCoV-2019	novel Coronavirus-2019
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIPPV	Non-Invasive Positive Pressure Ventilation
NMBA	Neuromuscular blocking agents
OR	Odds Ratio
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
Ppla	Plateau pressures
RCT	Randomized Controlled Trial
ROB-2	Risk of bias tool 2
ROBINS-I	Risk of Bias Instrument for Non-randomized Studies – of Interventions
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SpO2	percentage of oxyhemoglobin saturation
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von COVID-19

Hinweise zur Synopse:

- Remdesivir, Dexamethason, Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Sotrovimab, Anakinra und Tocilizumab sind zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Synopse zugelassene Medikamente in Deutschland. Identifizierte Quellen zu diesen Wirkstoffen sind sowohl im Kapitel der systematischen Reviews, als auch im Kapitel der Leitlinien dargestellt.
- Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind primär über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Indikation COVID-19 durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 09.02.2021 durchgeführt, die folgenden am 06.09.2021 und 01.04.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 4761 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 42 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ansems K et al., 2021 [3].

Remdesivir for the treatment of COVID-19 (Review)

Fragestellung

To assess the effects of remdesivir compared to placebo or standard care alone on clinical outcomes in hospitalised patients with SARSCoV-2 infection, and to maintain the currency of the evidence using a living systematic review approach.

Methodik

Population:

- Hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 infection

Intervention:

- remdesivir

Komparator:

- placebo or standard care alone

Endpunkte:

- All-cause mortality at up to day 28, day 60, time-to-event, and at hospital discharge.
- Clinical status, assessed by need for respiratory support with standardised scales (e.g. WHO Clinical Progression Scale (WHO 2020d), WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement (WHO 2020d) at up to day 28, day 60, and up to longest followup), including:
 - improvement of clinical status: liberation from invasive mechanical ventilation in surviving participants; ventilator-free days; duration to liberation from invasive mechanical ventilation; liberation from supplemental oxygen in surviving participants; duration to liberation from supplemental oxygen.
 - worsening of clinical status: new need for mechanical ventilation (defined as high-flow oxygen, non-invasive, or invasive mechanical ventilation); new need for invasive mechanical ventilation; new need for non-invasive mechanical ventilation or highflow oxygen; new need for oxygen by mask or nasal prongs.
- Need for dialysis at up to day 28.
- Quality of life, including fatigue and neurological status, assessed with standardised scales (e.g. WHOQOL-100) at up to seven days, up to 30 days, and longest follow-up available.
- Need for admission to ICU
- Duration of ICU length of stay, or time to discharge from ICU.
- Duration of hospitalisation, or time to discharge from hospital.
- Viral clearance, assessed with reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2 at baseline, up to 3, 7, and 15 days.
- Serious adverse events and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane COVID-19 Study Register (which comprises the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, and medRxiv) as well as Web of Science (Science Citation Index Expanded and Emerging Sources Citation Index) and WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease to identify completed and ongoing studies without language restrictions. We conducted the searches on 16 April 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias (RoB 2) tool, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs with 7452 participants diagnosed with SARS-CoV-2 infection in the review (Beigel 2020; Spinner 2020; Wang 2020; Mahajan 2021; WHO Solidarity Trial Consortium 2021).

Charakteristika der Population:

Table 3. Overview of included studies

	Beigel 2020 ^a	Spinner 2020	Wang 2020	WHO Solidarity Trial Consortium 2021	Mahajan 2021
(By date of publication)					
Setting	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • Multinational 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • Multinational 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • China 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • Multinational 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • India
Design	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Double-blind • Placebo-controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Open-label • Controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Double-blind • Placebo-controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Open-label • Controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Open-label • Controlled
Study protocol	Reported	Reported	Reported	Reported	Not reported
Statistical analysis plan	Reported	Reported	Reported	Reported	Not reported
Intervention (remdesivir)	10	5 or 10	10	10	5
(duration of application (days))					
Control	SoC	Placebo + SoC	Placebo + SoC	SoC	SoC
Allocated participants (n)	1062	596	236	5475	82
Number of participants per trial arm (allocated/evaluated)	Intervention: 541/541 Placebo + SoC: 521/521	5-day intervention: 199/191 10-day intervention: 197/193 SoC: 200/200	Intervention: 158/158 Placebo + SoC: 78/78	Intervention: 2750/2743 SoC: 2725/2708	Intervention: 41/34 SoC: 41/36

Qualität der Studien:

- risk of bias siehe Anhang Abbildung 2



Studienergebnisse:

Remdesivir compared to placebo or standard care alone for hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 Infection

Patient or population: hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 Infection

Settings: in-hospital

Intervention: remdesivir (10 days)

Comparator: placebo or standard care alone

Outcomes	Anticipated absolute effects		Relative effect 95% CI	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk					
	Placebo or standard care alone	Risk difference with remdesivir				
All-cause mortality at up to day 28	108 per 1000 ^l	8 fewer per 1000 (21 fewer to 7 more)	RR 0.93 (0.81 to 1.06)	7142 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Due to serious imprecision ¹	Remdesivir probably makes little or no difference to all-cause mortality.
Improvement of clinical status: duration to liberation from invasive mechanical ventilation at up to day 28	2 studies reported this outcome as median, which could not be included in meta-analysis. 1 study reported a median of 17 days (IQR 9 to 28) in the remdesivir group and 20 days (IQR 8 to 28) in the control group (rate difference -3.0, 95% CI -9.3 to 3.3). The other study reported a median of 7 days (IQR 4 to 16) in the remdesivir group and 15.5 days (IQR 6 to 21) in the control group (rate difference -4.0, 95% CI -14 to 2).			1298 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW Due to serious risk of bias and serious imprecision ^{2,3}	Remdesivir may have little or no effect on improvement of clinical status: duration to liberation from invasive mechanical ventilation.
Improvement of clinical status: duration to liberation from supplemental oxygen at up to day 28	3 studies reported this outcome as median, which could not be included in meta-analysis. 1 study reported a median of 13 days (IQR 5 to 28) in the remdesivir group and 21.0 days (IQR 8 to 28) in the control group (rate difference -8.0, 95% CI -11.8 to -4.2). 1 study reported a median of 19 days (IQR 11 to 30) in the remdesivir and 21 days (IQR 14 to 30.5) in the control group (rate difference -2, 95% CI -6 to 1). The third study reported time to room air regardless of the initial respiratory support: 4 days (IQR 2 to 6) in the remdesivir group and 6 days (IQR 4 to 14) in the control group (HR 1.93, 95% CI 1.11 to 3.36).			1691 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Due to serious risk of bias, serious imprecision, and other considerations ^{2,4,5}	We are uncertain as to whether remdesivir increases or decreases the chance of clinical improvement: duration to liberation from supplemental oxygen.



Clinical worsening: new need for mechanical ventilation at day 28 (defined as high-flow oxygen, non-invasive, or invasive mechanical ventilation)	131 per 1000	29 fewer per 1000 (68 fewer to 32 more)	RR 0.78 (0.48 to 1.24)	6696 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for mechanical ventilation. Due to serious risk of bias, serious imprecision, and serious inconsistency ^{1,4,6}
Clinical worsening: new need for invasive mechanical ventilation at up to day 28	152 per 1000	67 fewer per 1000 (90 fewer to 35 fewer)	RR 0.56 (0.41 to 0.77)	1159 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW	Remdesivir may decrease the risk of clinical worsening: new need for invasive mechanical ventilation. Due to serious risk of bias and other considerations ^{4,5}
Clinical worsening: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen at up to day 28	241 per 1000	72 fewer per 1000 (118 fewer to 5 fewer)	RR 0.70 (0.51 to 0.98)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen. Due to serious risk of bias and very serious imprecision ^{3,7}
Clinical worsening: new need for oxygen by mask or nasal prongs at up to day 28	444 per 1000	84 fewer per 1000 (204 fewer to 98 more)	RR 0.81 (0.54 to 1.22)	138 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for oxygen by mask or nasal prongs. Due to serious risk of bias and very serious imprecision ^{3,8}
Quality of life	NA	NA	NA	NA	NA	None of the included studies reported quality of life, therefore we do not know whether remdesivir has any impact on this outcome.
Serious adverse events at up to day 28	253 per 1000	63 fewer per 1000 (94 fewer to 25 fewer)	RR 0.75 (0.63 to 0.90)	1674 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	Remdesivir probably decreases the risk of serious adverse events. Due to serious risk of bias ³
Adverse events (any grade) at up to day 28	587 per 1000	29 more per 1000 (82 fewer to 158 more)	RR 1.05 (0.86 to 1.27)	1674 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir increases or decreases adverse events (any grade). Due to serious risk of bias, serious inconsistency, and serious imprecision ^{1,3,9}

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; IQR: interquartile range; NA: not applicable; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

i. All-cause mortality at hospital discharge: RR 0.98, 95% CI 0.84 to 1.14; 1 study, 5451 participants; I² not applicable. All-cause mortality (time-to-event): HR 0.93, 95% CI 0.80 to 1.07; 2 studies, 6513 participants; I² = 57%.

¹Downgraded one level due to serious imprecision because of wide confidence intervals in the studies and the 95% confidence interval includes both benefits and harms.

²Downgraded one level due to serious imprecision because the 95% confidence interval includes both benefits and harms.

³Downgraded one level due to serious risk of bias because of competing risk of death.

⁴Downgraded one level due to serious risk of bias because of inadequate blinding of participants, personnel, and outcome assessors and possible deviation in time point of measuring in one study, and competing risk of death.

⁵Downgraded one level due to other considerations, as studies reported outcomes differently because of missing standards.

⁶Downgraded one level due to serious inconsistency because of statistical heterogeneity (I² = 85%).

⁷Downgraded two levels due to serious imprecision because of few participants and data from only one study.

⁸Downgraded two levels due to very serious imprecision because of wide confidence intervals and data from only one study.

⁹Downgraded one level due to serious inconsistency because of statistical heterogeneity (I² = 77%).

- There was limited evidence for a beneficial effect of remdesivir on mortality in a subset of 435 participants who received low flow oxygen at baseline in one study (RR 0.32, 95% CI 0.15 to 0.66). We could not confirm this finding due to restricted availability of relevant subgroup data from other studies.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found moderate-certainty evidence that remdesivir probably has little or no effect on all-cause mortality at up to 28 days in hospitalised individuals with moderate and severe COVID-19. We were unable to perform meta-analysis of clinical improvement parameters, but

considering the data provided, remdesivir may have little or no effect on the duration to liberation from invasive mechanical ventilation. We are uncertain whether remdesivir increases or decreases the chance of clinical improvement in terms of duration to liberation from supplemental oxygen at up to day 28 given the very low certainty of the evidence. We found low-certainty evidence that remdesivir may decrease the risk of new need for invasive mechanical ventilation. However, we are very uncertain whether remdesivir affects the overall risk for clinical worsening. There were insufficient data available to examine the effect of remdesivir on mortality across subgroups defined by respiratory support at baseline. Remdesivir probably decreases the rate of serious adverse events; however, due to inconsistent reporting of safety data, the evidence regarding the effect of remdesivir is very uncertain when pooling any grade of adverse events. Due to incompleteness of subgroup data, we are uncertain whether there is a possible benefit of remdesivir for the treatment of COVID-19 patients receiving lowflow oxygen therapy only.

Kommentare zum Review

SR mit vergleichbarer Methodik und vergleichbaren Ergebnissen

- Tanni SE et al., 2022 [34]. Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.
 - Im Vergleich zu Ansems et al., konnte eine weitere Studie gefunden werden, die Studie von Ader et al. mit knapp über 800 Teilnehmenden.
 - Es zeigte sich kein Vorteil bei OS
 - Es wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Remdesevir bei clinical recovery gezeigt
 - Ein Vorteil bei SUE wurde anders als in Ansems et al. nicht gezeigt. Dies liegt vermutlich maßgeblich an der Hinzunahme der Studie von Ader et al.
- Al-Abdouh A et al., 2021 [2]. Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
 - Zusätzlich wurde statistisch signifikanter Vorteil von Remdesevir bei clinical recovery gezeigt („Patients were considered to be recovered in our study if they were discharged alive from the hospital or were admitted without oxygen requirements (for infection control purposes)“)
- Singh S et al., 2021 [31]. Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis.
 - Zusätzlich wurde statistisch signifikanter Vorteil von Remdesevir bei clinical recovery gezeigt
- Verdugo-Paiva F et al., 2021 [38]. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a living systematic review.
- Kaka AS et al., 2021 [17]. Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points
- Juul S et al., 2021 [16]. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)
- Okoli GN et al., 2021 [27]. Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials.

Davidson M et al., 2022 [10].

Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19.

Fragestellung

To assess the effects of IL-1 blocking agents compared with standard care alone or with placebo on effectiveness and safety outcomes in people with COVID-19.

This review is part of a larger project: the COVID network meta-analysis (COVID-NMA) initiative (Boutron 2020a). The COVIDNMA initiative provides decision-makers with a complete, high-quality and up-to-date mapping and synthesis of evidence on interventions for preventing and treating COVID-19. We developed a master protocol on the effect of all interventions for preventing and treating COVID-19 (Boutron 2020b) and a specific protocol for IL-1 blocking agents detailed in the methods section. Our results are made available and updated weekly on the COVID-NMA platform at covid-nma.com.

This living review focuses on SARS-CoV-2 and does not consider studies evaluating treatment with IL-1 blocking agents for other coronavirus infections affecting humans.

Methodik

Population:

- children or adults with suspected, probable, or confirmed COVID-19

Intervention:

- anakinra (interleukin-1 receptor antagonist);
 - canakinumab (human anti-IL-1\ monoclonal antibody);
 - riloncept (interleukin-1 blocker)
- Aufgrund des Zulassungsstatus werden nur die Ergebnisse von Anakinra dargestellt

Komparator:

- standard care alone or with placebo;
- standard of care as defined by trialists.

Endpunkte:

- Clinical improvement (D28/ \geq D60) defined as a hospital discharge or improvement on the scale used by trialists to evaluate clinical progression and recovery.
- WHO Clinical Progression Score of level 7 or above (i.e. mechanical ventilation +/- additional organ support (extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), vasopressors or dialysis) or death (D28/ \geq D60).
- All-cause mortality (D28/ \geq D60).
- (Serious) adverse events (S)(AEs)
- Time to clinical improvement
- Time to WHO Clinical Progression Score of level 7 or above
- Time to death

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases on 5 November 2021.
 - The L-OVE platform (app.iloveevidence.com/covid19), every working day since 7 September 2020.
 - The Cochrane COVID-19 Study Register (covid-19.cochrane.org/), weekly since 7 September 2020.
- Weitere bis 3 November 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included seven reports of six RCTs (five published in peer-reviewed journals and one reported as a preprint) evaluating IL-1 blocking agents. Four RCTs evaluated anakinra (Declercq COVAID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021), and two evaluated canakinumab (Caricchio CAN-COVID 2021; Cremer Three C Study 2021).

Charakteristika der Population:

- four RCTs, 1633 randomised participants assessing anakinra
- Participants had moderate disease (Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021), mild to severe disease (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021), moderate to critical disease (Declercq COV-AID 2021), severe to critical disease (Derde REMAP-CAP 2021).
- The percentage of participants on oxygen at baseline but not intubated was respectively 67% (Derde REMAP-CAP 2021), 87% (Declercq COV-AID 2021), 94% (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021) and 100% (Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021). The percentage of participants intubated was 11% (Declercq COV-AID 2021), 33% (Derde REMAP-CAP 2021), and none
- Anakinra was compared to placebo in one trial (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021), and compared to standard care in three trials (Declercq COV-AID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021).
- In the four trials reporting on anakinra, three trials reported on the administration of remdesivir at baseline (Declercq COV-AID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021). In all trials, the use of remdesivir was balanced, i.e. 73% vs 70% (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021), 30% vs 26% (Derde REMAP-CAP 2021), 7% vs 4% (Declercq COV-AID 2021).

Qualität der Studien:

- Low to some concerns

Studienergebnisse:

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with standard care/ placebo	Risk with anakinra			
Clinical Improvement D28	737 per 1000	796 per 1000 (715 to 884)	RR 1.08 (0.97 to 1.20)	837 (3 RCTs) ^a	⊕⊕⊕⊕ moderate ^b
Clinical Improvement D60 or above	847 per 1000	788 per 1000 (661 to 949)	RR 0.93 (0.78 to 1.12)	115 (1 RCT) ^c	⊕⊕⊕⊕ very low ^{d,e}
WHO Clinical Progression Score of level 7 or above D28	167 per 1000	112 per 1000 (60 to 204)	RR 0.67 (0.36 to 1.22)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^{g,h}
WHO Clinical Progression Score of level 7 or above D60 or above	103 per 1000	56 per 1000 (31 to 99)	RR 0.54 (0.30 to 0.96)	606 (1 RCT) ⁱ	⊕⊕⊕⊕ low ^{e,j}
All-cause mortality D28	104 per 1000	71 per 1000 (35 to 144)	RR 0.69 (0.34 to 1.39)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^k
All-cause mortality D60 or above	262 per 1000	270 per 1000 (178 to 408)	RR 1.03 (0.68 to 1.56)	1633 (4 RCTs) ^l	⊕⊕⊕⊕ very low ^{h,m,n}
Adverse events	713 per 1000	727 per 1000 (670 to 792)	RR 1.02 (0.94 to 1.11)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ moderate ^{b,o}
Serious adverse events	247 per 1000	235 per 1000 (143 to 385)	RR 0.95 (0.58 to 1.56)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^{h,o,p}
Time to clinical Improvement Follow-up: 28 to 90 days	762 per 1000 ^q	784 per 1000 (729 to 836)	HR 1.07 (0.91 to 1.26)	1633 (4 RCTs) ^l	⊕⊕⊕⊕ low ^{r,s}
Time to WHO Clinical Progression Score of level 7 or above Follow-up: 28 to 90 days	187 per 1000 ^t	133 per 1000 (95 to 186)	HR 0.69 (0.48 to 0.99)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^e
Time to death Follow-up: 28 to 90 days	267 per 1000 ^u	220 per 1000 (167 to 285)	HR 0.80 (0.59 to 1.08)	1518 (3 RCTs) ^v	⊕⊕⊕⊕ low ^w

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; RR: risk ratio; WHO: World Health Organization

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

^a Declercq COV-AID 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

^b Imprecision downgraded by one level due to low number of participants.

^c Declercq COV-AID 2021

^d Indirectness downgraded by one level: despite a multicentre design this is a single study from a single country, therefore results in this population might not be generalisable to other settings.

^e Imprecision downgraded by two levels due to low number of participants and events.

^f Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

^g Inconsistency downgraded by one level: $I^2 = 60.0\%$.

^h Imprecision downgraded by one level due to wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm, and low number of participants and events. This outcome was not downgraded an additional level for imprecision because it was downgraded one level for inconsistency, which is related to and would have contributed to the severity of the imprecision.

ⁱ Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021

^j Multicentre study conducted across several countries, therefore not downgraded for indirectness.

^k Imprecision downgraded by two levels due to wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm, and low number of participants and events.

^l Declercq COV-AID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

^m Risk of bias downgraded by one level: some concerns regarding deviation from intended interventions and missing data.

ⁿ Inconsistency downgraded by one level: $I^2 = 63.2\%$.

^o One additional study was identified that measured this outcome, but no results were reported.

^p Inconsistency downgraded by one level: $I^2 = 68.2\%$.

^q Control group risk calculated from Declercq COV-AID 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021.

^r Risk of bias downgraded by one level: some concerns regarding deviation from intended interventions, missing data and outcome measurement.

^s Imprecision downgraded by one level due to a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for no effect.

^t Control group risk calculated from Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021.

^u Control risk calculated from Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021.

^v Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggest that anakinra and canakinumab probably result in little or no increase in clinical improvement D28. For all other critical effectiveness outcomes, evidence was of low or very low certainty. Regarding critical safety outcomes, anakinra and canakinumab probably result in little or no increase in adverse events. Evidence for serious adverse events was of low certainty.

The evidence available is not complete. We have identified 16 more registered RCTs evaluating IL-1 blocking agents with no results available, including four completed and four terminated trials. Access to these results is expected and will allow us to update our data.

Kreuzberger et al., 2021 [19].

SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-neutralising monoclonal antibodies (mAbs) for treating patients with COVID-19 compared to an active comparator, placebo, or no intervention. To maintain the currency of the evidence, we will use a living systematic review approach.

A secondary objective is to track newly developed SARS-CoV-2-targeting mAbs from first tests in humans onwards.

Methodik

Population:

- confirmed diagnosis of COVID-19 (virus antigens or RNA detected)

Intervention:

- SARS-CoV-2-neutralising mAbs.
- 'Antibody cocktails' that include SARS-CoV-2-neutralising mAbs

- We excluded SARS-CoV-2-neutralising mAbs used for prevention of COVID-19 and we excluded mAbs that are not specifically designed to treat COVID-19 (such as nivolumab, tocilizumab, canakinumab, etc.).
- Aufgrund des Zulassungsstatus werden nur die Ergebnisse von Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab dargestellt

Komparator:

- drug treatments (including, but not limited to hydroxychloroquine, remdesivir), standard or hyperimmune immunoglobulin, convalescent plasma, or others.
- no treatment or placebo.

Endpunkte:

- All-cause mortality at up to 30 days
- All-cause mortality at up to 60 days
- Clinical progression, improvement of symptoms, or development of severe symptoms according to the WHO scale
- Quality of life, including fatigue, assessed with standardized scales, for example, WHOQOL-100, at up to seven days; up to 30 days, and longest follow-up available
- Admission to hospital or death for non-hospitalised and hospital discharge and alive for hospitalised participants
- (Serious) adverse events
- Length of hospital stay (for those admitted to hospital)
- Admission to intensive care unit (ICU)
- Length of ICU stay
- Viral clearance, assessed with reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2 at baseline, up to three, seven, and 15 days
- Time to sustained recovery (for hospitalised participants)
- Neurologic dysfunction (for hospitalised participants)
- Thromboembolic events
- Renal failure

Recherche/Suchzeitraum:

- We restricted the database search to records added since 1 January 2020, as the first studies on COVID-19 were registered on 23 January 2020 (Zhu 2020). We searched the following databases up to 17 June 2021: MEDLINE, Embase, Cochrane COVID-19 Study Register, PubMed, Epistemonikos COVID-19 L*VE Platform, World Health Organization COVID-19 Global literature on coronavirus disease
- The search for platform trials was conducted every two months (from November 2020 to July 2021).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias 2.0 (RoB 2) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (in 28 records) are included in this review, of which three are published as preprint only and one as journal publication with additional data from two preprints.
- 31 RCTs (in 39 records) on 18 different mAbs or mAb combinations are currently ongoing.
- 2 platform trials (29 attached records) are included (already identified by mAbs-specific search), one of these has added new treatment arms and is thus also listed as an ongoing study;
- 4 platform trials (13 records) with at least one mAb as an experimental treatment are ongoing (already identified by mAbs-specific search);
- 30 platform trials (69 records) that may potentially add a mAb during the course of the study are ongoing.
- All six included RCTs are still active or ongoing due to different reasons.
- We included six RCTs (ACTIV-3; BLAZE-1 (phase 2); BLAZE-1 (phase 3); COMET-ICE; Eom 2021; RECOVERY; Weinreich (phase 1/2); Weinreich (phase 3)). These included 17,495 randomised participants: 486 participants were assigned to receive varying doses of bamlanivimab (0.7 g, 2.8 g, 7.0 g, ACTIV-3; BLAZE-1 (phase 2)), 632 participants were assigned to receive combination therapy of bamlanivimab and etesevimab (2.8 g each; BLAZE-1 (phase 2); BLAZE-1 (phase 3)), 3600 participants were assigned to receive a combination of casirivimab and imdevimab at different doses (1.2 g, 2.4 g, 8.0 g; Weinreich (phase 1/2); Weinreich (phase 3)), 430 participants were assigned to receive sotrovimab (COMET-ICE), and 216 participants were assigned to receive regdanvimab (0.04 g/kg or 0.08 mg/kg, Eom 2021). In RECOVERY 4839 participants were allocated to receive a combination of casirivimab and imdevimab (8.0 g).

Charakteristika der Population:

- Four studies included non-hospitalised participants with clinical symptoms of mild disease according to the definition of the WHO Clinical Progression Scale (Figure 1; BLAZE-1 (phase 2); COMET-ICE; Eom 2021; Weinreich (phase 1/2); Weinreich (phase 3)).
- Risk factors for severe COVID-19 progression were present in 60.5% in Weinreich (phase 1/2), 67% in BLAZE-1 (phase 2) and 99.7% in COMET-ICE. In Weinreich (phase 3) all participants had at least one risk factor for severe COVID-19 and in Eom 2021 73.44% had comorbidities at baseline.

Qualität der Studien:

- Casirivimab/imdevimab compared to placebo in nonhospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)
 - We judged the risk of bias for Weinreich (phase 1/2) (preprint), the only study assessing the combination of casirivimab and imdevimab in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease) to be of low risk of bias across the outcomes grades 3 to 4 adverse events and serious adverse events. For the outcome hospital admission or death we judged the risk of bias to be of some concern because the statistical analysis plan and protocol were not provided with the preprint.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet
 - For Weinreich (phase 3) (preprint), we judged the risk of bias to be high across the outcomes: mortality by day 30, clinical progression/improvement of symptoms, admission to hospital or death, length of hospital stay, admission to ICU, adverse events

(all grades and grades 3 to 4) and serious adverse events, because participants without risk factors were excluded from analysis and it was unclear which participants were included in the analysis set. More participants were missing than the ones not receiving or discontinuing treatment. Furthermore, data for participants who received casirivimab/imdevimab at a dose of 8.0 g were not reported on all relevant outcomes.

- Andere outcomes wurden nicht berichtet
- Due to the high risk of bias, reported outcomes were not included in the analysis but reported narratively instead.
- Casirivimab/imdevimab compared to placebo in hospitalized individuals with COVID-19 (moderate and severe disease)
 - We judged the risk of bias for RECOVERY, the only study assessing casirivimab/imdevimab in hospitalised individuals to be high across the outcomes: all-cause mortality up to 30 days, development of severe symptoms according to WHO scale, hospital discharge alive by day 30, thromboembolic events and renal dysfunction (need for dialysis), because of the open-label design of the study control group participants may have received concomitant treatment more quickly.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet
- Sotrovimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)
 - We judged the risk of bias for COMET-ICE, the only study assessing sotrovimab in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease) to be some concerns across the outcomes: all-cause mortality up to 30 days, development of severe symptoms according to WHO scale, admission to hospital or death, admission to ICU and for safety outcomes (adverse events (all grades and grades 3 to 4), and serious adverse events, because the trial was stopped preliminary and protocol or statistical analysis plan were not available.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet
- Regdanvimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)
 - We judged the risk of bias for Eom 2021, the only study assessing regdanvimab in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease) to be low across the outcomes: mortality up to 30 days, development of severe symptoms, admission to hospital or death, admission to ICU and viral clearance at day 15, and safety outcomes (adverse events all grades, adverse events grades 3 to 4 and serious adverse events.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet

Studienergebnisse:

Summary of findings 3. Casirivimab/Imdevimab compared to placebo In non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)

Casirivimab/imdevimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)



Patient or population: non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease) **Setting:** outpatients **Intervention:** casirivimab/imdevimab **Comparison:** placebo

Outcomes	Dose	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with placebo	Risk with casirivimab/imdevimab				
Mortality by day 30	not reported	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
Mortality by day 60	not reported	-	-	-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Clinical progression: requirement of IMV (WHO 7, 8 or 9), 1.2g	not reported	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
Quality of life	not measured	-	-	-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Admission to hospital or death	1.2g	-	-	-	-	-	
	2.4g	22 per 1000	9 per 1000 (2 to 47)	RR 0.43 (0.08 to 2.19)	446 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	Casirivimab/imdevimab at 2.4 g or 8.0 g may reduce the occurrence of hospital admissions or death at day 30.
	8.0g	22 per 1000	5 per 1000 (0 to 39)	RR 0.21 (0.02 to 1.79)	450 (1 RCT)		
Adverse events: grade 3-4	1.2g	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
	2.4g	15 per 1000	12 per 1000 (3 to 51)	RR 0.76 (0.17 to 3.37)	520 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced an event to determine whether any dose of casirivimab/imdevimab made a difference
	8.0g	15 per 1000	8 per 1000 (1 to 42)	RR 0.50 (0.09 to 2.73)	522 (1 RCT)		
Adverse events: all grades	not reported	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
Serious adverse events	1.2g	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
	2.4g	23 per 1000	16 per 1000 (4 to 54)	RR 0.68 (0.19 to 2.37)	520 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced an event to determine whether any dose of casirivimab/imdevimab made a difference.
	8.0g	23 per 1000	8 per 1000 (2 to 38)	RR 0.34 (0.07 to 1.65)	522 (1 RCT)		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded two levels due to very serious imprecision; low sample size and low number of events

Summary of findings 4. Sotrovimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Sotrovimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Patient or population: non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease) **Setting:** outpatients **Intervention:** sotrovimab **Comparison:** placebo

Outcome	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants** (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with sotrovimab				
Mortality by day 30	3 per 1000	1 per 1000 (0 to 28)	RR 0.33 (0.01 to 8.18)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced mortality to determine whether sotrovimab made a difference.
Mortality by day 60	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Clinical progression: oxygen requirement (≥ 5 WHO scale)	65 per 1000	7 per 1000 (1 to 29)	RR 0.11 (0.02 to 0.45)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the number of participants with any oxygen requirement.
Clinical progression: IMV or death (≥ 7 WHO scale)	10 per 1000	1 per 1000 (0 to 28)	RR 0.14 (0.01 to 2.76)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced an event to determine whether sotrovimab made a difference.
Quality of life by day 30	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Admission to hospital or death by day 30	72 per 1000	10 per 1000 (3 to 35)	RR 0.14 (0.04 to 0.48)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the occurrence of hospital admissions or death.
Adverse events: all grades	194 per 1000	169 per 1000 (128 to 225)	RR 0.87 (0.66 to 1.16)	868 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may have little to no effect on the occurrence of all grade adverse events.
Adverse events: grades 3 and 4	62 per 1000	16 per 1000 (7 to 37)	RR 0.26 (0.12 to 0.60)	868 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the occurrence of grade 3-4 adverse events.
Serious adverse events	59 per 1000	16 per 1000 (7 to 37)	RR 0.27 (0.12 to 0.63)	868 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the occurrence of serious adverse events.

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**This study included a total of 868 participants. All were 868 participants randomised were included in the safety set, but only 583 participants were analysed in the efficacy set.

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded two levels for very serious imprecision, because of low sample size, very low number of events and very wide confidence interval

^b Downgraded two levels for very serious imprecision, because of low sample size and/or low number of events

Summary of findings 5. Regdanvimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Regdanvimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Patient or population: non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease) **Setting:** outpatient **Intervention:** regdanvimab **Comparison:** placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
	Risk with placebo	Risk with regdanvimab					
Mortality by day 30	Regdanvimab 40mg/kg CT-P59 80 mg/kg	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	Not estimable	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	No events observed. We are uncertain whether CT-P59 has any impact on mortality at up to day 30.
Mortality by day 60	not reported	-	-	-	-	-	-
Clinical progression: development of severe symptoms (≥ 7 WHO scale, IMV)	40 mg/kg	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	Not estimable	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	No events observed. We are uncertain whether 40 mg/kg regdanvimab has any impact on IMV requirement or death.
	80 mg/kg	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	RR 3.00 (0.12 to 72.80)	103 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	There were too few who experienced IMV or death to determine whether CT-P59, 80 mg/kg made a difference.
Quality of life by day 30	not measured	-	-	-	-	-	-
Admission to hospital or death by day 30	40 mg/kg	87 per 1000	39 per 1000 (12 to 124)	RR 0.45 (0.14 to 1.42)	204 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Regdanvimab, 40 mg/kg or 80 mg/kg may decrease hospital admission or death by day 30.
	80 mg/kg	87 per 1000	49 per 1000 (17 to 140)	RR 0.56 (0.19 to 1.60)	206 (1 RCT)		
Adverse events: all grades	40 mg/kg	309 per 1000	297 per 1000 (198 to 442)	RR 0.96 (0.64 to 1.43)	215 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Regdanvimab 40 mg/kg may have little to no effect on all grade adverse events.
	80 mg/kg	309 per 1000	244 per 1000 (161 to 377)	RR 0.79 (0.52 to 1.22)	220 (1 RCT)		Regdanvimab 80 mg/kg may reduce the occurrence of all grade adverse events.
Adverse events: grades 3 and 4	40 mg/kg	18 per 1000	48 per 1000 (9 to 239)	RR 2.62 (0.52 to 13.12)	215 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Regdanvimab 40 mg/kg or 80 mg/kg may increase the occurrence of grade 3 adverse events.
	80 mg/kg	18 per 1000	36 per 1000 (7 to 195)	RR 2.00 (0.37 to 10.70)	220 (1 RCT)		
Serious adverse events by day 30	not reported	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	not estimable	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	We are uncertain whether regdanvimab, 40 mg/kg or 80 mg/kg has an effect on serious adverse events.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded two levels for very serious imprecision, because no events were observed, the sample size small and the effect not estimable

^b Downgraded two levels for very serious imprecision, because few event(s) were observed and/or the sample size was small.

Summary of findings 7. Casirivimab/Imdevimab compared to usual care alone in hospitalised individuals with COVID-19 (moderate to severe disease)

Casirivimab/imdevimab compared to usual care in hospitalised individuals with COVID-19 (moderate to severe disease)

Patient or population: hospitalised individuals with COVID-19 (moderate to severe disease) **Setting:** inpatient **Intervention:** casirivimab/imdevimab **Comparison:** usual care alone

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty in the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with usual care alone	Risk with casirivimab/imdevimab				
Mortality by day 30	236 per 1000	221 per 1000 (205 to 241)	RR 0.94 (0.87 to 1.02)	9785 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Casirivimab/imdevimab 8.0 g has probably little to no effect on mortality by day 30 in the overall cohort of hospitalised participants.
Mortality by day 60	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Clinical progression: need for IMV or death (WHO ≥ 7)	248 per 1000	238 per 1000 (223 to 258)	RR 0.96 (0.90 to 1.04)	9198 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Casirivimab/imdevimab 8.0 g has probably little to no effect on IMV requirement or death by day 30 in the overall cohort of hospitalised participants.
Quality of life	not measured		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Hospital discharge alive by day 30	690 per 1000	697 per 1000 (676 to 718)	RR 1.01 (0.98 to 1.04)	9785 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Casirivimab/imdevimab 8.0 g has probably little to no effect on discharge from hospital alive by day 30 in the overall cohort of hospitalised participants.
Adverse events: grades 3 and 4 by day 30	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Serious adverse events by day 30	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded one level due to serious risk of bias, the study was not blinded. Currently, there is no clearly defined standard of care for COVID-19, therefore, a lack of blinding can have resulted in differential treatments/timings of treatment between arms.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Non-hospitalised individuals

Casirivimab/imdevimab may reduce hospital admissions, however, the confidence interval includes both benefits and harms. For the outcomes grade 3 to 4 adverse events and serious adverse events, there were too few events to allow a judgment. No other outcomes were reported in part 1/2 of the study. Evidence should be considered uncertain due to very serious imprecision.

Sotrovimab may reduce the number of participants with oxygen requirement, hospitalisations or death, the number of hospital admissions or death, and the occurrence of grades 3 to 4 and serious adverse events compared to placebo, although the confidence intervals include both benefit and harms. Events for the outcomes mortality and invasive mechanical ventilation (IMV) requirement or death were too rare to allow a judgment on the effect. Data for this

comparison should be interpreted with caution as they originate from one small study with low number of events and wide confidence intervals.

Evidence suggests that **regdanvimab** at either 40 mg or 80 mg/ kg may reduce hospital admissions, and the 80 mg/kg dose may reduce adverse events when compared with placebo, although the confidence interval includes both benefits and harms. In contrast, regdanvimab may increase grade 3 adverse events, however, the confidence intervals include both benefit and harm. It may have little to no effect on viral clearance at day 15. We could not assess mortality, IMV requirement or death, serious adverse events, and admission to: intensive care unit (ICU), as no or few events took place. Due to the small sample size and low number of events, any evidence has to be interpreted with caution.

Hospitalised individuals

Evidence for **casirivimab/imdevimab** suggests that the treatment at a dose of 8.0 g may have little to no effect on all-cause mortality, clinical progression to IMV or death, hospital discharge alive, thrombotic events, and renal replacement therapy requirement compared with usual care alone in the complete randomized cohort. We have moderate certainty in the evidence due to high risk of bias. In line with the subgroups from ACTIV-3, when looked at seronegative participants at baseline only, the study authors found an effect, while no effect was found for participants who already seroconverted or with unknown status.

Ghosn L et al., 2021 [13].

Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review.

Fragestellung

To assess the effects of IL-6 blocking agents compared with standard care alone or with placebo on effectiveness and safety outcomes in patients with COVID-19.

This review is part of a larger project: the COVID-NMA project (Boutron 2020a). The COVID-NMA project provides decisionmakers with a complete, high-quality and up-to-date mapping and synthesis of evidence on interventions for preventing and treating COVID-19. We developed a master protocol on the effect of all interventions for preventing and treating COVID-19 (Boutron 2020b). Our results are made available and updated weekly on the COVID-NMA platform at covid-nma.com.

This living review focuses on SARS-CoV-2 and does not consider studies evaluating treatment with IL-6 blocking agents for other coronavirus infections affecting humans.

Methodik

Population:

- children or adults with suspected, probable, or confirmed COVID-19

Intervention:

- Tocilizumab (humanised monoclonal antibody against the IL-6 receptor)
- Sarilumab (human monoclonal antibody against the IL-6 receptor)
- Clazakizumab (humanised rabbit monoclonal antibody against IL-6)
- Olokizumab (humanised monoclonal antibody against IL-6)
- Siltuximab (chimeric monoclonal antibody against IL-6)
- Levilimab (human monoclonal antibody against the IL-6 receptor)

➤ Aufgrund des Zulassungsstatus werden nur die Ergebnisse von Tocilizumab dargestellt

Komparator:

- standard care alone or with placebo;
- standard of care as defined by trialists.

Endpunkte:

- Clinical improvement (D28/ \geq D60) defined as a hospital discharge or improvement on the scale used by trialists to evaluate clinical progression and recovery.
- WHO Clinical Progression Score of level 7 or above (i.e. mechanical ventilation +/- additional organ support (extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), vasopressors or dialysis) or death (D28/ \geq D60).
- All-cause mortality (D28/ \geq D60).
- (Serious) adverse events (S)(AEs)
- Time to clinical improvement
- Time to WHO Clinical Progression Score of level 7 or above
- Time to death

Recherche/Suchzeitraum:

- We conducted an evaluation of two secondary sources the L-OVE platform and the Cochrane COVID-19 Study Register
- The last search date was 26 February 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten RCTs (seven published in peer-reviewed journals and three reported as preprints) evaluating IL-6 blocking agents were included in this review. Nine RCTs evaluated tocilizumab including one platform trial evaluating tocilizumab and sarilumab, and one three-arm trial evaluated sarilumab.
- Seven trials evaluated tocilizumab 8 mg/kg by infusion for one day (Gordon REMAP-CAP 2021; Hermine CORIMUNO-19 2020; Rosas COVACTA 2021; Salama EMPACTA 2020; Salvarani 2020; Stone 2020; Veiga TOCIBRAS 2021); the dose was adapted to patients' weight according to an algorithm in one trial (Horby RECOVERY 2021), and one evaluated a lower dose of 400 mg by infusion for one day (Wang 2020). A second infusion was allowed in six trials (Gordon REMAPCAP 2021; Hermine CORIMUNO-19 2020; Horby RECOVERY 2021; Rosas COVACTA 2021; Salvarani 2020; Wang 2020).
- The use of steroids at baseline was reported in eight trials (Gordon REMAP-CAP 2021; Hermine CORIMUNO-19 2020; Horby RECOVERY 2021; Lescure 2021; Rosas COVACTA 2021; Salama EMPACTA 2020; Salvarani 2020; Stone 2020; Veiga TOCIBRAS 2021). Three trials reported that more participants received steroids in the control group (Hermine CORIMUNO-19 2020; Rosas COVACTA 2021; Salama EMPACTA 2020). There was some cross-over planned in the protocol in one trial (Salvarani 2020), with 22% of participants in the control arm receiving the experimental treatment.

Charakteristika der Population:

- We included a total of 6896 participants (10 RCTs) in the analysis of this review. Overall, 6428 participants (nine RCTs) were included in the analysis comparing tocilizumab with control
- The mean age range varied from 56 to 65 years; 4572/6896 (66.3%) were men.
- Participants had mild to critical disease in one RCT (N = 452) (Rosas COVACTA 2021), mild to severe diseases in two RCTs (N = 625) (Salama EMPACTA 2020; Stone 2020), moderate to severe disease in two RCTs (N = 196) (Hermine CORIMUNO-19 2020; Wang 2020), moderate to critical disease in three RCTs (N = 4665) (Horby RECOVERY 2021; Lescure 2021; Veiga TOCIBRAS 2021), severe disease in one RCT (N = 158) (Salvarani 2020), and severe to critical disease in one RCT (N = 826) (Gordon REMAP-CAP 2021). Inflammation makers varied but was high in most trials.
- The percentage of participants on oxygen at baseline but not intubated was 56% (Rosas COVACTA 2021), 71% (Gordon REMAPCAP 2021), 84% (Stone 2020), 84% (Veiga TOCIBRAS 2021), 86% (Horby RECOVERY 2021), 87% (Lescure 2021), 88% (Salama EMPACTA 2020), 100% (Hermine CORIMUNO-19 2020; Wang 2020). One trial did not provide this information (Salvarani 2020). Five trials reported the percentage of patients that were intubated at baseline: 12% (Lescure 2021), 14% (Horby RECOVERY 2021), 16% (Veiga TOCIBRAS 2021), 29% (Gordon REMAP-CAP 2021), and 37% (Rosas COVACTA 2021). In the other trials, no patient was intubated at baseline (a single patient intubated at baseline in the control group in Stone 2020).

Qualität der Studien:

- Low bis some concerns. Wang hatte in allen Endpunkten, für die die Studie ausgewertet werden konnte ein hohes Verzerrungsrisiko

Studienergebnisse:

Summary of findings 1. Tocilizumab compared to standard care/placebo for mild/moderate/severe/critical COVID-19

Tocilizumab compared to standard care/placebo for mild/moderate/severe/critical COVID-19

Patient or population: participants with mild/moderate/severe/critical COVID-19

Settings: Brazil, China, France, Italy, UK, USA

Intervention: tocilizumab

Comparison: standard care/placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with standard care/placebo	Risk with tocilizumab				
Clinical improvement D28	515 per 1000	545 per 1000 (515 to 581)	RR 1.06 (1.00 to 1.13)	5585 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	Data at D ≥ 60 was not available Clinical improvement was defined variably as an improvement from baseline in > 2 categories on a 7-category ordinal scale (2 studies); a decrease of at least 2 points on an ordinal clinical improvement scale (1 study); or hospital discharge or ready to discharge (7 studies)



WHO progression score (level 7 or above) D28	262 per 1000	260 per 1000 (147 to 457)	RR 0.99 (0.56 to 1.74)	712 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ low ^{2,3}	Data at D ≥ 60 was not available
All-cause mortality D28	291 per 1000	259 per 1000 (239 to 283)	RR 0.89 (0.82 to 0.97)	6363 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ high ⁴	
All-cause mortality D60	133 per 1000	114 per 1000 (70 to 186)	RR 0.86 (0.53 to 1.40)	519 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ low ^{5,6}	
Adverse events	457 per 1000	562 per 1000 (397 to 786)	RR 1.23 (0.87 to 1.72)	1534 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{7,8,9}	
Serious adverse events	149 per 1000	132 per 1000 (111 to 157)	RR 0.89 (0.75 to 1.06)	2312 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate ⁷	
Time to clinical improvement 28 to 90 days follow-up	High 889 per 1000	933 per 1000 (917 to 957)	HR 1.23 (1.08 to 1.39)	2118 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^{1, 13}	
Time to WHO progression score (level 7 and above) 28 to 90 days follow-up	Low 123 per 1000	78 per 1000 (54 to 113)	HR 0.62 (0.42 to 0.91)	762 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^{10, 11, 13}	
Time to death follow-up 28 to 90 days	Low 37 per 1000	24 per 1000 (19 to 31)	HR 0.65 (0.51 to 0.83)	1152 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ low ^{2, 12, 13}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk Ratio; HR: Hazard Ratio; WHO: World Health Organization

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹ Risk of bias downgraded by 1 level: some concerns due to deviation from intended interventions and outcome measurement

² Risk of bias downgraded by 1 level: some concerns due to deviations from intended interventions

³ Imprecision downgraded by 1 level: due to wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm

⁴ Despite some concerns due to deviation from intended interventions, risk of bias was not downgraded because the studies at risk contributed <20% weight to the effect estimate.

⁵ Despite some concerns due to deviation from intended intervention in 1 study, risk of bias was not downgraded because this study contributed only 30% weight to the effect estimate.

⁶ Imprecision downgraded by 2 levels: due to low number of events and a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm

⁷ Risk of bias downgraded by 1 level: some concerns regarding randomisation, deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported result

⁸ Inconsistency downgraded by 1 level: $I^2 = 86.4\%$

⁹ Imprecision downgraded by 1 level: due to a wide confidence interval consistent with the possibility for no effect and the possibility for harm

¹⁰ Despite some concerns due to deviation from intended intervention in 2 studies, risk of bias was not downgraded.

¹¹ Imprecision downgraded by 1 level: due to low number of events and a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for little or no effect

¹² Imprecision downgraded by 1 level: due to low number of events and participants

¹³ Control group risk at 28 days from Stone 2020

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggest that on average tocilizumab reduces all-cause mortality at D28 compared to standard care alone or placebo. Results of important outcomes (time to clinical improvement, time to WHO progression score level 7 or above and time to death) were consistent with a beneficial effect of tocilizumab. Nevertheless, tocilizumab probably results in little or no increase in the outcome clinical improvement defined as hospital discharge or improvement on the scale used by trialists at Day D28. The discrepancy in these results could

be related to the large variation in the information size across the outcomes. The beneficial effect of tocilizumab has been debated because of the important discrepancies in trial results. Several explanations for these discrepancies were discussed, particularly differences in cointerventions, particularly steroid, timing of treatment, severity of the disease, participants pattern of immune reaction (McCreary 2021). With the data available, we were not able to explore heterogeneity. Individual patient data meta-analyses are needed to be able to identify which patients are more likely to benefit from this treatment.

Regarding safety outcomes, tocilizumab probably slightly reduces serious adverse events. Evidence for its effect on all other critical outcomes was of low or very low certainty.

Kommentare zum Review

SR mit vergleichbarer Methodik und vergleichbaren Ergebnissen (vor allem im Hinblick auf Vorteil bei OS)

- Zhang J et al., 2022 [42]. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: A systematic review and meta-analysis.
 - Es wurde zusätzlich incidence of mechanical ventilation ausgewertet, wobei sich ein Vorteil für Tocilizumab zeigte (RR 0,79 [0,71-0,89])
 - Es wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Einweisung in ICU gezeigt
- Avni T et al., 2021 [4]. Tocilizumab in the treatment of COVID-19-a meta-analysis
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation und Einweisung in ICU
- Conti V et al., 2021 [9]. Effect of Tocilizumab in Reducing the Mortality Rate in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis
 - Mortalität insgesamt erfasst: in RCTs kein statistisch signifikanter Unterschied.
- Malgie J et al., 2021 [23]. Decreased mortality and increased side effects in COVID-19 patients treated with IL-6 receptor antagonists: systematic review and meta-analysis
- Selvaraj V et al., 2021 [28]. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials.
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation
- Shankar-Hari M et al., 2021 [29]. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis.
 - Insgesamt 19 RCT eingeschlossen
 - The summary OR for the association with mortality for tocilizumab (15 trials, 7490 patients, and 1951 deaths) was 1.06 (95% CI, 0.85-1.33) in patients not receiving corticosteroids at randomization and was 0.77 (95% CI, 0.68-0.87) in patients receiving corticosteroids at randomization
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation
- Vela D et al., 2021 [37]. Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.
 - 10 RCT eingeschlossen
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation
 - concomitant corticosteroid use was associated with a statistically significantly lower RR for death. This benefit was not observed in patients with no corticosteroid use.
- Kyriakopoulos C et al., 2021 [20]. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.

SR, in denen kein OS Vorteil gezeigt wurde

- Lin WT et al., 2021 [22]. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
 - Es wurden die gleichen Studien eingeschlossen wie bei Ghosn et al. Für die 28 Tage OS Rate wurde statt des RR das OR berechnet.
- Snow TAC et al., 2021 [32]. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials.
 - Es wurden die gleichen Studien eingeschlossen wie bei Ghosn et al. Für die 28 Tage OS Rate wurde statt des RR das OR berechnet.
- Tleyjeh IM et al., 2021 [35]. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update.
 - Es wurde eine Studie weniger eingeschlossen als bei Ghosn et al. Statistisch signifikante Vorteile für incidence of mechanical ventilation und 28-30 days composite of poor outcome
- Kow CS et al., 2021 [18]. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials.
 - RECOVERY nicht eingeschlossen
- Gupta S et al., 2022 [14]. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
 - Nur Patient*innen mit Pneumonie
 - 6 RTC eingeschlossen. Statistisch signifikanter Vorteil bei mechanical ventilation/death at 28 days
- Chen et al., 2021 [8]. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19).
 - Alter SR, nur 3 RCT enthalten
- Juul S et al., 2021 [16]. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)
 - Älterer SR, nur 6 RCT enthalten

3.2 Systematische Reviews

Tu J et al., 2022 [36].

Effects of different corticosteroid therapy on severe COVID-19 patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

Our meta-analysis aimed to evaluate the safety and efficacy in severe COVID-19 patients to provide a high level of evidence for clinical decisionmaking in treating severe COVID-19 patients

Methodik

Population:

- age>18 years

- hospitalized patients diagnosed with COVID-19

Intervention:

- corticosteroids

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- The primary outcomes of this study included mortality and adverse events. The secondary outcomes included the need for invasive mechanical ventilation (for patients not intubated at inclusion) and secondary infections.

Recherche/Suchzeitraum:

- An extensive search was conducted from December 2019 to 15 July 2021, in PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wan Fang Data

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 articles were included

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of included randomized clinical trials.

Study	Country	Patients, total n	Male sex n(%)	Age, years	Intervention	Control
Corral-Gudino L, et al	Spain	64(35vs 29)	23(66) vs 16(55)	73 (11) vs 66 (12)	MP 40 mg bid for 3 Days and then 20 mg bid for 3 more days	Standard of care
Dequin PF, et al	France	149(76vs 73)	54 (71.1) vs 50 (68.5)	63.1(51.5–70.8) vs 66.3 (53.5–72.7)	“continuous intravenous infusion of hydrocortisone at an initial dose of 200 mg/d until day 7 and then decreased to 100 mg/d for 4 days and 50 mg/d for 3 days, for a total of 14 days”	Placebo (saline)
Edalatfard M., et al	Iranian	62(34 vs 28)	24 (70.6%) vs 15 (53 · 5%)	55.8 (16.35) vs 61.7 (16.62)	Standard care with methylprednisolone pulse (intravenous injection, 250 mg/day for 3 days)	Standard care alone
Jamaati H, et al	Iran	50(25 vs 25)	18 (72%) vs 18 (72%)	62(14.07) vs 62 (10.37)	Intravenous dexamethasone at a dose of 20 mg/day from day 1–5 and then at 10 mg/day from day 6–10	Not receive dexamethasone treatment
Jeronimo CMP, et al	Brazil	393(194 vs 199)	126 (64.9) vs 128 (64.3)	54(15) vs 57 (15)	Intravenous sodium succinate Methylprednisolone (0.5 mg/kg) twice daily for 5 days	Placebo (saline solution) twice daily for 5 days
RECOVERY	United Kingdom	6425 (2104 vs 4321)	1338 (64) vs 2749 (64)	66.9(15.4) vs 65.8(15)	The usual standard of care plus oral or intravenous dexamethasone (at a dose of 6 mg once daily) for up to 10 days (or until hospital discharge if sooner)	The usual standard of care alone



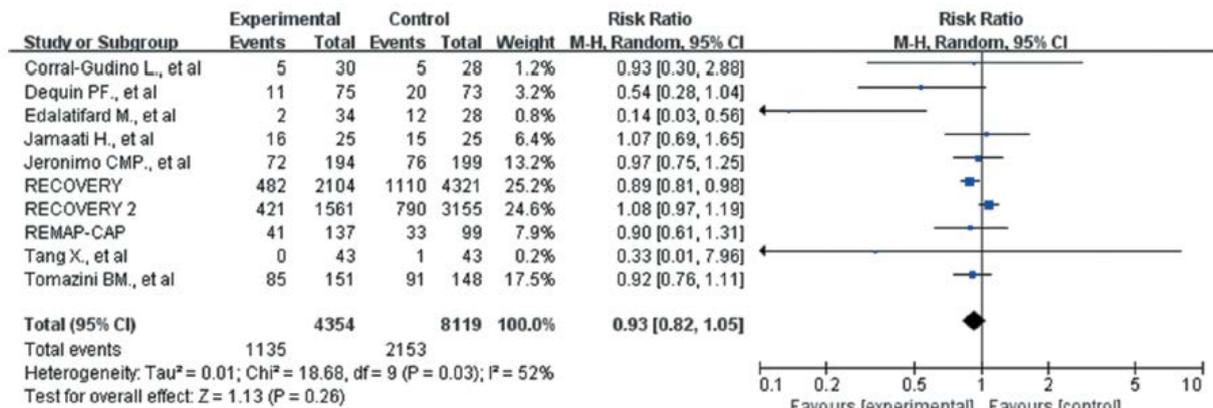
RECOVERY2	United Kingdom	4716 (1561 vs 3155)	960(61.5) vs 1974 (62.6)	65.2(15.2) vs 65.4 (15.4)	Patients received hydroxychloroquine sulfate in a loading dose of four tablets (total dose, 800 mg) at baseline and at 6 hours, which was followed by two tablets (total dose, 400 mg) starting at 12 hours after the initial dose and then every 12 hours for the next 9 days or until discharge	Usual care
REMAP-CAP	Australia, Canada et al	238(137 vs 101)	98 (71.5) vs 72 (71.3)	60.4 (11.6) vs 59.9 (14.6)	A fixed dose of intravenous hydrocortisone, 50 mg, every 6 hours for 7 days.	No hydrocortisone
Tang X, et al	China	86(43 vs 43)	21 (48.8) vs 20 (46.5)	57(13.33) vs 55(20)	1 mg/kg per day of methylprednisolone (produced by Pfizer Manufacturing Belgium NV) dissolved in 100 mL 0.9% normal saline was administered intravenously for 7 days	100 mL 0.9% normal saline
Tomazini BM, et al	Brazil	299(151 vs 148)	90 (59.6) vs 97 (65.6)	60.1 (15.8) vs 62.7 (13.1)	Dexamethasone 20 mg intravenously once daily for 5 days, followed by 10 mg intravenously once daily for additional 5 days or until ICU discharge, whichever occurred first, plus standard care.	Standard care only

Qualität der Studien:

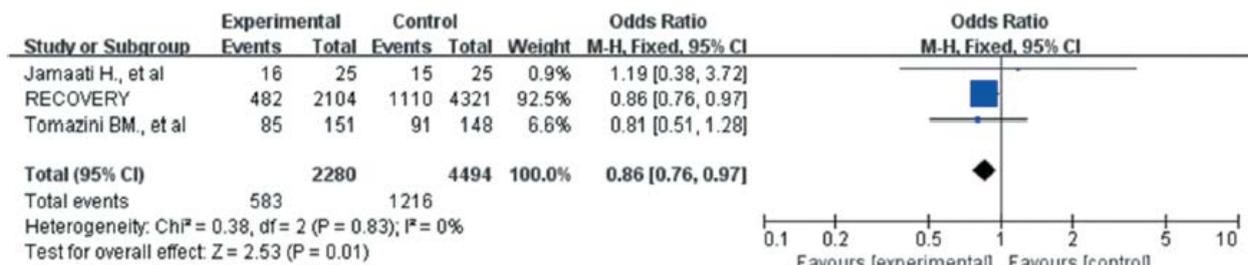
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Corral-Gudino L., et al	+	+	-	-	?	+	+
Dequin PF., et al	+	+	+	+	+	+	+
Edalatifard M., et al	+	+	-	?	+	+	+
Jamaati H., et al	+	+	?	?	?	+	+
Jeronimo CMP., et al	+	+	?	+	+	+	+
RECOVERY	+	+	-	-	+	+	+
RECOVERY 2	+	+	-	+	+	+	+
REMAP-CAP	+	+	-	+	+	+	+
Tang X., et al	+	+	+	-	+	+	+
Tomazini BM., et al	+	+	-	+	+	+	+

Studienergebnisse:

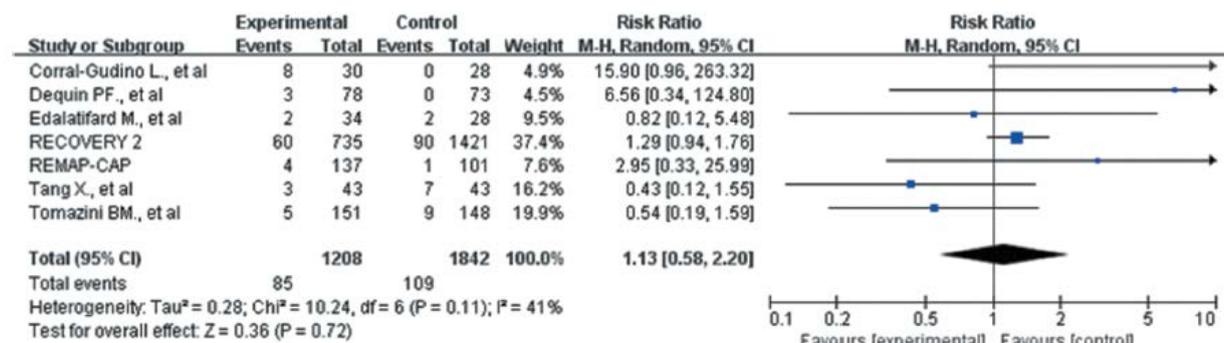
- All cause mortality



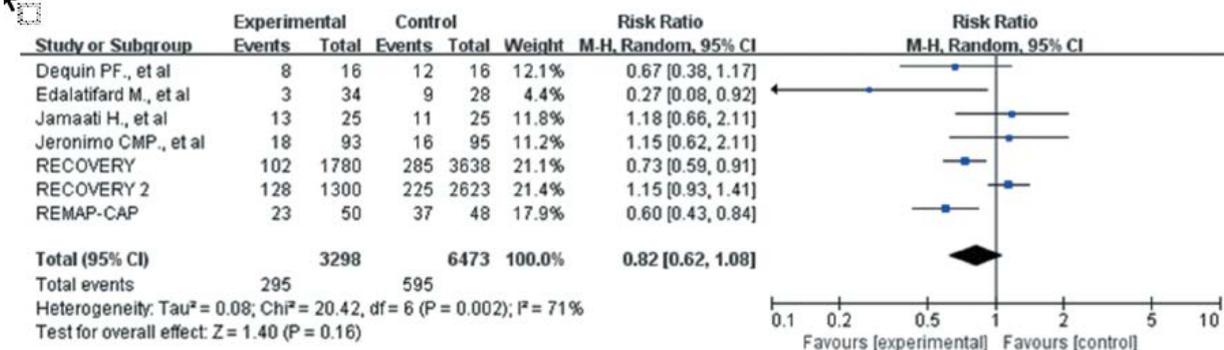
- mortality in the subgroups of patients treated with dexamethasone



- Adverse Events



- invasive mechanical ventilation



Anmerkung/Fazit der Autoren

In this study, a meta-analysis of 10 randomized clinical trials with a total of 12,473 severe COVID-19 patients showed corticosteroids treatment did not significantly reduce mortality. However, the subgroup analysis found the survival benefit was observed in both patients treated with a low dosage of corticosteroids and patients treated with dexamethasone. No increased risk of the need for mechanical ventilation, adverse events, or secondary infections were found. However, due to the great heterogeneity between trials, clear conclusions remain a challenge.

The effect of corticosteroids on patient survival highly depended on the selection of the right dosage and type and in a specific subgroup of patients [27]. Pasin et al. [29] found a reduction in mortality was observed in the subgroup of patients who required mechanical ventilation. It was recommended that severe patients could consider corticosteroids therapy. In our meta-analysis, the survival benefit of corticosteroid therapy was not observed in the subgroup of patients requiring mechanical ventilation.

Subgroup analyses of different dosages and types of corticosteroids were performed in our meta-analysis. The survival benefit was observed in a low dosage of corticosteroids but not in high-dose corticosteroids. Similar to Ma et al.'s findings [27]. 8 studies used low-dose corticosteroids (25–150 mg/d, methylprednisolone) and 2 studies used high-dose corticosteroids (>150 mg/d, methylprednisolone) [30].

The survival benefit was also observed in treatment with dexamethasone. In our study, the main types of corticosteroids were hydrocortisone, dexamethasone, and solone. No difference in mortality was found in the subgroups of hydrocortisone and methylprednisolone. A retrospective quasi-experimental study showed that dexamethasone is more effective in improving the PO₂/FiO₂ ratio of COVID-19 patients than methylprednisolone [32]. Another study also provided evidence that dexamethasone and betamethasone are effective for COVID-19 treatment because of their potential to inhibit the proteolytic activity of Mpro (a cysteine protease that plays a vital role in polyprotein processing and virus maturation) by comparing molecular docking studies of six corticosteroids (cortisone, hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone, betamethasone, and dexamethasone) and two repurposed drugs (darunavir and lopinavir) [33–36]. However, these survival benefits depended largely on the RECOVERY trial [11], which consisted of approximately 83.5% and 94.8% of the total number of patients in the analysis. If the RECOVERY trial excluded [11], these survival benefits were absent, more RCTs are needed in the future to draw definite conclusions.

The safety of corticosteroids in COVID-19 still is debated. Corticosteroid therapy attenuates the immune response, which increased the chance of infection and other adverse events [37]. In our study, seven studies reported the incidence rate of adverse events in COVID-19 patients (corticosteroid:7.0% vs control:5.9%) [10,18–21,23,24]. Four studies reported the incidence rate of nosocomial infections (corticosteroid:22.8% vs control:26.7%) [10,19–21]. There was no difference in the rates of adverse events and nosocomial infections between the corticosteroids group and the control group. One of 7 studies (GLUCOCOVID) showed that hyperglycemia (>180 mg/dl) was more frequent in the corticosteroid group in the ICU, with a significant difference [21]. Tomazini et al. [20] also reported unspecified hyperglycemia. Except for hyperglycemia, the incidence of adverse events was similar in either group. Similarly, a systematic review including peer-reviewed studies of any design reported that hyperglycemia was the most common adverse effect [38]. Therefore, when corticosteroids are used in clinical treatment, we need to pay more attention to blood sugar levels.

Kommentare zum Review

SR mit vergleichbarer Methodik und vergleichbaren Ergebnissen

- Li H et al., 2021 [21]. Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis of prospective studies.
- Sterne JAC et al., 2020 [33]. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.
- Abeldano Zuniga RA et al., 2021 [1]. Clinical effectiveness of drugs in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.
- Boppana TK et al., 2021 [6]. Steroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
- Juul S et al., 2021 [16]. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)

Ngamprasertchai T et al., 2022 [26].

Efficacy and Safety of Immunomodulators in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

Fragestellung

We conducted a systematic review and network meta-analysis to rank immunomodulators in the treatment of COVID-19 according to their efficacy and safety.

Methodik

Population:

- adults aged ≥ 18 years who were hospitalized with COVID-19 infection and hyperinflammatory responses.

Intervention:

- corticosteroids, IL-6 inhibitors, IL-1 inhibitors, kinase inhibitors, immunomodulators
- Immunomodulators were classified by group as follows: IL antagonists, anakinra (ANA), sarilumab (SAR), and tocilizumab (TOC); corticosteroids, dexamethasone (DEX), hydrocortisone (HYD), and methylprednisolone (MET); and JAK inhibitors, baricitinib (BAR), ruxolitinib (RUX), and tofacitinib (TOF).

Komparator:

- placebo or standard of care (SOC)

Endpunkte:

- mortality rate, incidence of IMV, or risk of superimposed infection

Recherche/Suchzeitraum:

- We identified potential studies from MEDLINE via PubMed, SCOPUS, and clinical trial registries as well as the reference lists of selected studies published up to June 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias 2.0 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies were included in the quantitative analysis. Ten treatments were analyzed: ANA, SAR, TOC, DEX, HYD, MET, BAR, RUX, TOF, and SOC.
- Corticosteroids were used as the SOC in some trials examining other treatments. The overall statistical heterogeneity was low according to the baseline severity ($I^2 = 0.0\text{--}10.0\%$; Figs. S1–3 in the supplementary material).

Charakteristika der Population:

Study	<i>N</i>	Intervention	Timing of intervention ^b (days)	Comparator	Severity ^c
Corticosteroids vs. SOC (<i>n</i> = 11)					
P. Horby [6], 2021 (Recovery)	6425	DEX (6 mg/day)	8.0 (5.0–13.0)	SOC	Mixed
H. Jamaati [35], 2021	50	DEX (10–20 mg/day) ^e	N/A	SOC	Mild to moderate
B. M. Tomazini [36], 2020 (CoDEX)	299	DEX (10–20 mg/day) ^e	9.0 (7.0–11.0)	SOC	Moderate to severe
J. Villar [37], 2020 (Dexa-COVID19 network)	200	DEX (10–20 mg/day) ^e	N/A	SOC	Moderate to severe
D. C. Angus [38], 2020 (The REMAP-CAP COVID-19)	384	HYD	1.2 (0.8–2.6) ⁱ Since hospital admission	SOC	Severe
P. F. Dequin [39], 2020 (CAPE COVID trial group)	149	HYD (50–200 mg/day) ^f	9.0 (7.0–11.5)	SOC	Critically ill
M. W. Petersen [40], 2020 (COVID STEROID)	30	HYD (200 mg/day)	4.0 (1.0–7.0) Since hospital admission	SOC	Severe
L. Corral-Gudino [41], 2021 (Glucocovid)	64	MET	12.0 ± 5.0	SOC	Moderate to severe

M. Edalatifard [42], 2020	72	MET (250 mg/day)	24–48 h after hospitalization	SOC	Severe
C. M. P. Jeronimo [24], 2020 (COVID-19; Metcovid)	393	MET (1 MKD)	13.0 (9.0–16.0)	SOC	Moderate to severe
X. Tang [43], 2021	86	MET (1 MKD)	8.0 (6.0–13.0)	SOC	Mixed
IL receptor antagonists vs. SOC (<i>n</i> = 10)					
RECOVERY [29], 2021	4116	TOC (8 MKD) 1–2 dose	9.0 (7.0–13.0)	SOC	Mixed
O. Hermine [44], 2021 (CORIMUNO-TOCI)	130	TOC (8 MKD)	10.0 (7.0–13.0)	SOC	Moderate to severe
O. Rosas [45], 2021 (COVACTA)	438	TOC (8 MKD)	11.0 (1.0–49.0)	SOC	Severe
C. Salama [46], 2021 (EMPACTA)	377	1–2 dose	N/A	SOC	Mixed
C. Salvarani [47], 2021 (RCT-TCZ-COVID-19)	126	TOC (8 MKD) 2 doses	7.0 (4.0–11.0)	SOC	Mild ^d
A.S. Soin [48], 2021 (COVINTOC)	179	TOC (6 MKD) 1–2 dose	N/A	SOC	Moderate to severe
J. H. Stone [49], 2020 (BACC bay)	242	TOC (8 MKD) Single dose	9.0 (6.0–13.0)	SOC	Mixed
V. C. Veiga [50], 2021	129	TOC (8 MKD) Single dose	10.0 ± 3.1	SOC	Severe to critical
F. X. Lescure [26], 2021	416	SAR (200–400 mg daily) 1–2 dose A second dose 8–24 h after first dose	SAR 200 mg 5.0 (2.0–10.0) SAR 400 mg 4.0 (2.0–9.0)	SOC	Severe to critical
CORIMUNO-19 collaborative group [51], 2021	114	ANA ^g	10.0 (8.0–13.0)	SOC	Mild to moderate
JAK inhibitors vs. placebo (<i>n</i> = 3)					
Y. Cao [52], 2020	41	RUX (5 mg twice a day)	N/A	SOC	Severe
A. C. Kalil [53], 2021	1033	BAR (4 mg/day) (2 mg/day if GFR < 60)	8.0 (5.0–10.0)	SOC	Moderate to severe

P.O. Guimaraes [54], 2021 (STOP-COVID)	289	TOF (10 mg twice daily)	10.0 (7.0–12.0)	SOC	Mixed
Others (n = 2)					
A.C. Gordon [22], 2021 REMAP-CAP	865	TOC (8 mg/kg) 1–2 dose or SAR (400 mg/day) single dose	TOC 1.2 (0.8–2.8) SAR 1.4 (0.9–2.8) Since hospital admission	SOC	Critically ill
K. Ranjbar [23], 2021	86	MET (2 mg/kg)	N/A	DEX (6 mg/day) 10 days	Severe

Qualität der Studien:

- The overall quality of the studies was rated as intermediate. Nine (34.6%) of the studies showed good quality which was noted for the randomization process and missing outcome data domains (88.5%). The lowest quality was noted for the deviations from intended interventions domain (50.0%). The study by Jeronimo [24] had a high risk of bias owing to missing outcome data

Studienergebnisse:

Direct Meta-analysis

- corticosteroids
 - The mortality rate among hospitalized patients was reduced by approximately 10.0% by treatment with corticosteroids (pooled RR 0.90; 95% CI 0.83–0.97; p<0.01) compared to SOC (Figs. S5–6). Corticosteroids decreased the incidence of IMV versus placebo, albeit without statistical significance
- IL antagonists
 - Although IL antagonists did not greatly reduce mortality rates, patients who received these immunomodulators had a significantly lower incidence of IMV versus SOC (pooled RR 0.79; 95% CI 0.70–0.89; p<0.01). The risk of superimposed infection was not significantly reduced by IL antagonists
- JAK Inhibitors
 - A nearly 40% reduction in the mortality rate was observed among patients treated with JAK inhibitors (pooled RR 0.61; 95% CI 0.38–0.95; Fig. S23). Patients treated with JAK inhibitors had a lower risk of superimposed infection than those treated with SOC without statistical significance

Network Meta-analysis

- Mortality Rate and Incidence of IMV
 - Mortality rate data from 26 studies (N = 16,733) consisting of 11 direct comparisons among 10 treatments were pooled. Data from 18 studies (N = 15,130) using direct comparisons among nine treatments were pooled for the incidence of IMV.
 - Overall, immunomodulators displayed better efficacy than SOC. Namely, DEX and TOC were linked to significantly lower mortality rates than SOC with pooled RRs of 0.91 (95% CI 0.84–0.99) and 0.88 (95% CI 0.82–0.96), respectively. Patients who received SAR, BAR,

or TOC exhibited a lower incidence of IMV than those treated with SOC with pooled RRs of 0.38 (95% CI 0.18–0.79), 0.68 (95% CI 0.46–0.93), and 0.78 (95% CI 0.70–0.87), respectively

- The relative treatment efficacy among corticosteroids demonstrated that HYD most strongly reduced the mortality rate reduction and incidence of IMV. MET tended to increase the mortality rate and incidence of IMV compared with the findings for HYD
- SAR was the most effective IL antagonist in terms of mortality and the incidence of IMV reduction. ANA had relatively worse efficacy than other the IL antagonists. Among JAK inhibitors, RUX had relatively better efficacy than the other treatments
- The highest probability of efficacy regarding the mortality rate as indicated by the highest SUCRA was identified for RUX, followed by TOF and BAR, whereas SAR had the greatest efficacy in terms of the incidence of IMV, followed by RUX and BAR

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found in our systematic review that immunomodulators played a major role in the treatment of inflammatory responses associated with COVID-19. In comparison to SOC, immunomodulators reduced the mortality rate and incidence of IMV in RCTs of patients with mostly moderate-to-severe COVID-19.

Previous studies reported the efficacy of corticosteroids in the treatment of COVID-19. These drugs have emerged as the SOC for severe or critical COVID-19 on the basis of the results of the RECOVERY trial. Studies of IL antagonists or JAK inhibitors used corticosteroids as the SOC in some participants in the controlled arm. We were able to explore this effect using the results of treatment ranking based on the SUCRA score. Therefore, the ranking of ANA and TOF regarding the incidence of IMV should be interpreted with caution.

HYD and DEX tended to reduce the risks of mortality and IMV. However, we recorded higher rates of IMV and superimposed infection in patients with COVID-19 who received MET. Nevertheless, when we weigh the benefits and risks of MET, we strongly discourage its use regardless of the dose or regimen in clinical practice and further clinical studies. Although HYD was more effective than DEX in our network meta-analysis, a large-scale RCT following the protocol of the RECOVERY trial should be performed.

We observed little benefit of IL antagonists, contradicting the results of prior meta-analyses [15, 20] because we included a large-scale phase 3 RCT of SAR that reported a negative result [26]. IL antagonists significantly decreased the mortality rate and the incidence of IMV, primarily based on the effect of TOC, as reported previously [15, 16, 18]. Our network meta-analysis revealed that IL-6 antagonists (TOC or SAR) were superior to IL-1 antagonists in terms of mortality and IMV risk. We anticipate that IL-6 plays a greater role than IL-1 in the hyperinflammatory phase. In addition, IL-6 levels predict the possibility of IMV.

The efficacy of JAK inhibitors in our study was notable, particularly in terms of mortality. JAK inhibitors mitigate STAT3 hyperactivity, thereby improving immune dysregulation in severe COVID-19 [11]. In terms of the incidence of IMV, JAK inhibitors were inferior to other immunomodulators. Our findings were consistent with those of a previous meta-analysis [25]. Among JAK inhibitors, RUX was more beneficial than BAR concerning both mortality and IMV, but large-scale clinical trials are needed, as well as data for TOF. Considering the risk of superimposed infection, JAK inhibitors were superior to other treatments in all aspects. The risk–benefit ratio should be balanced for all immunomodulators.

Kommentare zum Review

Weitere Netzwerkmetaanalysen mit überwiegend in Deutschland derzeit nicht zugelassenen Arzneimitteln:

- Zhang C et al., 2021 [41]. Efficacy of COVID-19 Treatments: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.
 - In this systematic review and NMA, we provided a detailed summary of trial characteristics of published RCTs for confirmed COVID-19 patients up to August 19, 2021 and reported effectiveness of treatments at both the drug and class levels in terms of mortality, mechanical ventilation, hospital discharge and viral clearance. Compared with SOC, imatinib, intravenous immunoglobulin and tocilizumab were shown to reduce the risk of mortality; baricitinib plus remdesivir, colchicine, dexamethasone, recombinant human G-CSF and tocilizumab resulted in fewer events of mechanical ventilation; tofacitinib, sarilumab, remdesivir, tocilizumab and baricitinib plus remdesivir demonstrated their effectiveness with significantly higher 14-day hospital discharge rates.
 - At the class level of treatments, antineoplastic agents including bamlanivimab, imatinib and INM005 could reduce mortality; immunostimulants containing interferon beta and recombinant human G-CSF showed clinical benefit over SOC in reducing mechanical ventilation; immunosuppressants consisting of canakinumab, sarilumab, tocilizumab and tofacitinib led to higher hospital discharge rates around 14 days, and the use of anthelmintics (ivermectin), anthelmintics plus antibacterials for systemic use (ivermectin plus doxycycline), endocrine therapy (propranolol) increased the rate of viral clearance on day 7. For other classes and outcomes, we observed no significant difference from SOC.
- Siemieniuk RA et al., 2020 [30]. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis.
 - Corticosteroids probably reduce the risk of death and mechanical ventilation and probably increase ventilator-free days. The evidence for corticosteroids comes primarily from patients who are hypoxic and admitted to hospital. Whether corticosteroids have any important effect on patients with non-severe disease remains uncertain.
 - Interleukin-6 inhibitors are likely to have some benefits, although the evidence regarding their impact on mortality remains of low certainty. Other meta-analyses using fixed effects (that is, they do not consider between-trial heterogeneity) found a significant mortality reduction. 105 223 Interleukin-6 inhibitors probably reduce risk of mechanical ventilation and may reduce duration of hospitalisation. The evidence for interleukin-6 inhibitors comes primarily from patients who are admitted to hospital and are hypoxic. The use (or not) of corticosteroids, and baseline C reactive protein levels did not appear to modify their effects, however data available for subgroup analyses was limited.
 - Whether or not remdesivir has any effect on mortality remains uncertain. If one believes the subgroup effect previously reported, remdesivir may reduce or have no effect on mortality in patients with less severe disease and may increase or have no effect on mortality in patients with critical illness. The subgroup effect however has only moderate credibility and whether or not remdesivir reduces or increases mortality in any subgroup is uncertain. Remdesivir may reduce risk of mechanical ventilation.
 - Evidence from our analyses suggests that colchicine may reduce mortality, mechanical ventilation, and duration of hospitalisation
 - Two trials examined the effect of JAK inhibitors and appear to show promising results. JAK inhibitors may reduce mortality, mechanical ventilation, and duration of

hospitalisation. They probably reduce the duration of mechanical ventilation. Further trials are needed to confirm these promising effects.

- Full dose anticoagulation did not appear to show any important effect. A separate meta-analysis of four trials that examined full dose anticoagulation versus prophylactic dose anticoagulation appeared to show a reduction in mortality in patients with severe but not critical illness⁴³; but these trials are not yet published in full and the data available is insufficient to judge whether or not it is a credible subgroup effect.
- Several interventions do not appear to have important impact on any patient-important outcomes, including angiotensin-converting enzyme inhibitors, azithromycin, hydroxychloroquine, interferon-beta, lopinavir-ritonavir, vitamin C, and vitamin D. For other interventions, there remains substantial uncertainty.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2021 [12].

S3-Leitlinie: Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 28.02.2022

Zielsetzung/Fragestellung

Management stationäre Therapie von Patienten mit COVID-19.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

- GRADE Methodik

Sonstige methodische Hinweise

Für diese Version der Leitlinie (Februar 2022) wurden zu den Themen Medikamentöse Therapie, Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation und Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz systematische Recherchen durchgeführt. Übernommen wurden Empfehlungen zur medikamentösen ambulanten Therapie von der Leitlinie der DEGAM im Sinne einer Leitlinienadaptation (1). Neu erstellt wurden Evidenzsynthesen zu Nirmatrelvir/Ritonavir. Zu allen diesen Themen wurden Empfehlungen bestätigt, modifiziert oder neu abgestimmt. Die restlichen Empfehlungen wurden ebenfalls bestätigt. Die einzelnen Hintergrundtexte wurden aktualisiert. Änderungen zur Vorversion sind in roter Schriftfarbe.

Empfehlungen

3.3. Spezifische medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Therapie von COVID-19 gibt es antivirale und immunmodulatorische Ansätze, die sich jeweils in den frühen- oder späteren Krankheitsphasen bewährt haben. Diese aktualisierte Version der Leitlinie bezieht erstmalig auch ambulante Therapien mit ein (vgl. auch S2e-Leitlinie der DEGAM (1)), welche durch die Verfügbarkeit von wirksamen antiviralen Therapeutika, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, stark an Bedeutung gewonnen haben. Die Frühphase bezieht sich auf die ersten Tage nach dem Auftreten von Symptomen und erstreckt sich je nach Evidenzgrundlage bis zu einem Zeitraum von 5 bis 7 Tage nach Symptombeginn. Naturgemäß können Patienten aus unterschiedlichen Gründen bereits in der Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert sein, sodass eine strikte Unterteilung von ambulanten stationären Patienten in Bezug auf die Frühphase bei der Evidenzbewertung im Sinne der klinischen Praktikabilität weitgehend vermieden wurde.

Im Folgenden sind Therapien aufgeführt, die in einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign untersucht und Studienergebnisse peer-reviewed veröffentlicht worden sind. Es wird darauf verwiesen, dass einige der empfohlenen Arzneimittel (noch) nicht zur Anwendung in der COVID-19 Therapie zugelassen sind (Off-Label Use). Neue, bislang nicht für COVID-19 oder andere Indikationen zugelassene Arzneimittel, können im Rahmen von Artikel 5 (3) der Verordnung 726/2004 des Europäischen Parlaments und der Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVSV) nach Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) jedoch bereits vor einer Marktzulassung eingesetzt werden.

3.3.1. Zusammenfassende Empfehlungen

In der COVID-19 Frühphase können Patienten ohne Impfschutz mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf antiviral behandelt werden, um dieses Risiko zu reduzieren. Zur Verfügung stehen aktuell SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper (MAK), Remdesivir (≤ 7 d nach Symptombeginn), Nirmatrelvir/Ritonavir (≤ 5 d nach Symptombeginn) und Molnupiravir (≤ 5 d nach Symptombeginn). Falls sich für eine Therapie entschieden wird, erfolgt diese als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von Verfügbarkeit, Kontraindikationen, Hospitalisierungsstatus und individuellem Patientenrisiko. Immunsupprimierte Patienten, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort bzw. humoralen Immunantwort besteht (15), sollten vorzugsweise mit MAK behandelt werden, welche nachweislich gegen die aktuell (02/2022) zirkulierenden Virusvarianten (einschl. Omikron) wirksam sind. Derzeit in Deutschland verfügbar und Omikron-wirksam ist der MAK Sotrovimab. Alle Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf oder schwererem Erkrankungsverlauf sollen Dexamethason erhalten (WHO Skala 5-9). Patienten mit Low-Flow- oder High-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5-6) können zusätzlich mit dem JAK-1 Antagonist Baricitinib behandelt werden. Ein klinischer Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab ist nur bei Patienten mit Sauerstoffbedarf und rasch progredientem Krankheitsverlauf hin zum respiratorischen Versagen (WHO Skala (5)/(6) zu erwarten. Tocilizumab soll unter keinen Umständen zusammen mit JAK-Inhibitoren wie Baricitinib eingesetzt werden. Der Nutzen oder Schaden einer sequentiellen Therapie wurde in klinischen Studien nicht geprüft. Der klinische Nutzen von Remdesivir bei Patienten mit Low-Flow- und High-Flow-Sauerstoff bis hin zur nicht-invasiven Beatmung (WHO Skala 5-6) bleibt auf Grundlage der vorliegenden Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien weiterhin unsicher. Bei Patienten mit invasiver Beatmung (WHO Skala 7-9) soll Remdesivir nicht eingesetzt werden.

Reduktion von Krankenhausaufnahmen oder Tod ARR/RR [95% KI]	COVID-19 Frühphase WHO 2-3 bzw. 4*	(Wegen COVID-19) hospitalisiert ohne O ₂ -Bedarf WHO Skala 4*	Niedrigfluss O ₂ WHO Skala 5	Hochfluss O ₂ NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7-9	Mortalitätsreduktion für empfohlene Zielgruppe ARR/RR [95% KI]
Expertenkonsens	Sotrovimab[#] bei humoraler Immundefizienz ² : „sollte“ (schwach) so früh wie möglich					Expertenkonsens
ARR 7,2% -> 1,0% (- 6.2) RR 0.14 [0.04,0.48]	Sotrovimab[#] Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz ³ + Risikofaktor „kann“ (offen)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)			-
ARR 6,4% -> 1,8% (- 4.6) RR 0.28 [0.11,0.75]	Remdesivir Symptome ≤ 7 Tage, Kein Impfschutz ³ + Risikofaktor „kann“ (offen)		„Weder für noch gegen“ (Datenlage widersprüchlich)		Remdesivir „soll nicht“ (stark)	-
ARR 6.1%-> 0.8% (- 5.3) RR 0.13 (0.07,0.27)	Nirmatrelvir/Ritonavir Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz ³ + Risikofaktor „kann“ (offen)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)			-
ARR 9,3% -> 6,4% (- 2.9) RR 0.69 [0.49,0.96]	Molnupiravir⁵ Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz ³ + Risikofaktor „kann“ (offen)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)			-
-	Dexamethason „soll nicht“ (stark)		Dexamethason „soll“ (stark)			ARR 31.6% -> 27.2% (- 4.4) RR 0.85 [0.76,0.97]
Nicht kombinieren	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		+ Baricitinib „sollte“ (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)	ARR 11,5% -> 6,8% (- 4.7) RR 0.59 [0.45,0.78]
	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)		oder + Tocilizumab Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib „sollte“ (schwach)		Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)	ARR 30.2 % -> 26.6% (-3.6) RR 0.88 [0.81,0.96] ¹

* Patienten können bereits in der COVID-19 Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2 Infektion hospitalisiert sein. Die in Studien geprüfte WHO 4 Population hatte zumdeist Symptomdauern von über 7 Tagen.
¹ Die Wirksamkeit von MAK ist variantenabhängig. Sotrovimab ist gegen die derzeit zirkulierende Omikron-Variante wirksam (1)
² Für Grunderkrankungen und/oder Therapien, die mit einer relevanten Beeinträchtigung der Impfantwort bzw. humoralen Immunantwort einhergehen siehe [BKI Bulletin 03/2022 \(1\)](#)
³ Bei immunkompetenten Personen kann aktuell spätestens nach erfolgter Grundimmunisierung und Boosterimpfung von einem ausreichenden Impfschutz ausgegangen werden.
⁴ Wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind.
⁵ Die Angaben für Tocilizumab beziehen sich auf die untersuchte Gesamtgruppe mit mehrheitlich fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Eine Subgruppenanalyse wurde aus methodischen Gründen (unzureichende Differenzierbarkeit) nicht durchgeführt.

Abbildung 1: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere.

3.3.2. Antivirale Therapieansätze

3.3.2.1. Monoklonale Antikörper

3.3.2.2. Sotrovimab

EMPFEHLUNG 1	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	a) Sotrovimab kann bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, in der Frühphase der Erkrankung (≤ 5 Tage nach Symptombeginn) eingesetzt werden.
	Empfehlung (EK), neu 02/2022
EK	b) Immunsupprimierte Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort zu erwarten ist, sollten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn mit Sotrovimab behandelt werden (Expertenkonsens).
Qualität der Evidenz: Frühphase Hospitalisierung/Tod: moderat ⊕⊕⊕⊖ 28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Gupta A et al. N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Self WH et al. Lancet Infect Dis. 2021 Dec 23;S1473-3099(21)00751-9. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00751-9.
	Starker Konsens

3.3.2.3. Remdesivir

EMPFEHLUNG 2	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	a) Remdesivir kann bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, in der Frühphase (≤ 7 Tage nach Symptombeginn) eingesetzt werden.
	Ergänzende Empfehlung (EK), neu 02/2022
EK	b) Immunsupprimierte Patienten mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, können mit Remdesivir behandelt werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist (Expertenkonsens).
	Evidenzbasiertes Statement, modifiziert 02/2022
	c) Es kann keine Empfehlung für oder gegen Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-Sauerstofftherapie abgegeben werden.
	Evidenzbasierte Empfehlung bestätigt 02/2022
Empfehlungsgrad: A ↓↓	d) Remdesivir soll nicht bei COVID-19-Patienten mit invasiver Beatmung eingesetzt werden.

<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖ Fortgeschrittene Erkrankung (stationär) 28-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung (Invasive Beatmung): Niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Gottlieb R.L. et al. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846 Ansems K. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug ;8(8):CD014962.doi: 10.1002/14651858.CD014962 Ader F et al. Lancet Infect Dis. 2022 Feb;22(2):209-221. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0 Ali K et al. CMAJ. 2022 Jan 19;cmaj.211698. doi: 10.1503/cmaj.211698
	a-d) Starker Konsens

3.3.2.4. Nirmatrelvir/Ritonavir

EMPFEHLUNG 3	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Nirmatrelvir/Ritonavir kann bei erwachsenen Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Hinweis: Aufgrund des hohen Wechselwirkungspotentials müssen relevante Interaktionen mit bestehender Medikation zwingend vor Therapiebeginn überprüft werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase 28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Hammond J et al. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542

Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	
	Starker Konsens

3.3.2.5. Molnupiravir

EMPFEHLUNG 4	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Eine Aufklärung über die Teratogenität und potenzielle Mutagenität von Molnupiravir ist obligat.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase 29-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Hospitalisierung/Tod bis Tag 29: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Bernal AJ et al. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044 Caraco J et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100043 Fischer WA et al. Sci Transl Med. 2022 Jan 19;14(628):eabl7430. doi: 10.1126/scitranslmed.abl7430 Khoo SH et al. J Antimicrob Chemother. 2021 Nov 12;76(12):3286-3295. doi: 10.1093/jac/dkab318 Arribas JR et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100044
	Starker Konsens

3.3.3. Immunmodulatorische Therapieansätze

3.3.3.1 Kortikosteroide

EMPFEHLUNG 5	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 02/2022
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patienten mit COVID-19 und Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung soll eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. Die Therapie sollte mit 6 mg Dexamethason p.o. oder i.v. über zehn Tage erfolgen.
A ↓↓	Bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankung ohne Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe soll keine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen
<u>Qualität der Evidenz:</u> 30-Tage Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Horby P. et al. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436 Tomazini BM et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021 Edalatifard M et al. Eur Respir J. 2020 Dec 24;56(6):2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020 Dequin PF et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761 Jeronimo CMP et al. Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):e373-e381. doi: 10.1093/cid/ciaa1177 Angus DC et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1317-1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022 Wagner C et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 16;8(8):CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963
	Starker Konsens



3.3.3.2 Baricitinib

EMPFEHLUNG 6	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 02/2022
Empfehlungsgrad: B ↑	Baricitinib sollte bei Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-/High-Flow--Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung unter Beachtung der Kontraindikationen eingesetzt werden.
A ↓↓	Baricitinib soll nicht als Kombinationstherapie mit Tocilizumab eingesetzt werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28-Tage-Sterblichkeit: hoch ⊕⊕⊕⊕ 60-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung/Tod: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse (alle Grade und SAE): hoch ⊕⊕⊕⊕	<u>Literatur:</u> Kalil A et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11 Marconi VC. Et al. Lancet Respir Med. 2021 Aug 31;S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3 Ely EW. Lancet Respir Med. 2022 Feb 3;S2213-2600(22)00006-6. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6 <u>Andere JAK-I:</u> Guimaraes PO et al. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):406-415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643. Epub 2021 Jun 16
Spezielle AE (Sekundärinfektion): niedrig ⊕⊕⊖⊖	Cao Y et al. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):137-146.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019. Epub 2020 May 26
	Starker Konsens

3.3.3.3 Tocilizumab (TCZ)

EMPFEHLUNG 7	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 02/2022
Empfehlungsgrad: B ↑	Tocilizumab sollte bei COVID-19-Patienten mit progredient schwerer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
B ↓	Tocilizumab sollte nicht eingesetzt werden bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung.
A ↓↓	Tocilizumab soll nicht als Kombinationstherapie mit JAK-Inhibitoren angewendet werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28 Tage Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Vermeidung der Zunahme der Krankheitsschwere (Progress zu notwendiger Invasiver Beatmung): moderat ⊕⊕⊕⊖ Schwere unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Abani O et al. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0 Gordon AC et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433 Rosas IO et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 Ghosn L et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 18;3(3):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881
	Starker Konsens

3.3.3.4 Anakinra

STATEMENT	Evidenzbasiertes Statement, aktualisiert 02/2022
	Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 kann weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Anakinra gegeben werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Tharaux, P. et al. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7. Epub 2021 Jan 22. Declercq J et al. Lancet Respir Med. 2021 Dec;9(12):1427-1438. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00377-5.
Progression (Invasive Beatmung oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖	Kharazmi et al. Immun Inflamm Dis. 2022 Feb; 10(2): 201–208. doi: 10.1002/riid.3.563 Kyriazopoulou et al. Nat Med. 2021 Oct;27(10):1752-1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z.
	Starker Konsens

3.3.4. Nicht empfohlene Medikamente

MEDIKAMENTÖSE INTERVENTION	Empfehlung bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19	Mortalitätsreduktion absolut und Relatives Risiko (CI 95%)	Quality of evidence (bzgl. Mortalität)
Rekonvaleszentenplasma	Soll nicht	23,7% → 23,3% RR 0.98 (0.92 – 1.05)	High
Ivermectin	Soll nicht	9,6% → 5,8% RR 0.6 (0,14 – 2.51)	Very low
Vit D	Soll nicht	Not pooled/MA (heterogeneity)	k.A. (wenige pat-relevante Endpunkte untersucht)
Azithromycin	Soll nicht	22,3% → 21,9% RR 0.98 (0.9 – 1.06)	High
Colchicin	Soll nicht	20,7% → 20,7% RR 1 (0.93 – 1.08)	Moderate

Zusätzliche Informationen aus DEGAM, 2022 [11]. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte

Pharmakologische Therapie

8.1 Budesonid-Inhalation als Therapie

8.1.1 Empfehlung

Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion und Risiko für einen schweren Verlauf kann eine Budesonid-Inhalation: 2 x 800 µg/d für 7-14 Tage zur Senkung dieses Risikos angeboten werden (Off-label-Therapie).

Abstimmung DEGAM: 7 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Abstimmung: DGI, DGPI, DGIM, DGP, DGIIN, DGRh, DAIG, DGKJ, Patientenvertreterinnen: 4 ja, 5 nein, 1 Enthaltung; 44 % Zustimmung (nicht angenommen)

Qualität der Evidenz	Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Verkürzung der Symptombdauer	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)
Symptomauflösung	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Lebensqualität	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

[1] Ramakrishnan et al., 2021 (STOIC Trial), [2] Yu et al., 2021 (PRINCIPLE Trial), [3] Clemency et al., 2021

8.1.2 Sondervotum

von DGI, DGPI, DGIM, DGP, DGIIN, DGRh, DAIG, DGKJ

Es kann weder eine Empfehlung für noch gegen Budesonid-Inhalation bei Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion abgegeben werden.

Abstimmung: DGI, DGPI, DGIM, DGP, DGIIN, DGRh, DAIG, DGKJ, Patientenvertreterinnen: 9 ja, 0 nein, 0 Enthaltung; 100 % Zustimmung

Abstimmung DEGAM: 0 ja, 7 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Ablehnung

Statement

Sotrovimab als Therapie

8.2.1 Empfehlung

Sotrovimab kann bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn eingesetzt werden.

Abstimmung: 17 ja, 0 nein, 2 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Empfehlungsgrad

0

8.2.2 Empfehlung

Immunsupprimierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort zu erwarten ist, sollten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn mit Sotrovimab behandelt werden.

Abstimmung: 17 ja, 0 nein, 2 Enthaltungen wegen Interessenkonflikt; 100 % Zustimmung

B

Qualität der Evidenz

Mortalität	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Sauerstofftherapiebedarf	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊖ (moderat)

[4] Gupta A et al., 2021 (COMET-ICE), [5] Kreuzberger N et al., 2021

8.3 Remdesivir als Therapie

8.3 Empfehlung

Remdesivir kann bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, eingesetzt werden. Immunsupprimierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, können mit Remdesivir behandelt werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist.

Beginn der Therapie innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn; die Therapie ist am ehesten in spezialisierten Zentren durchführbar, z. B. in an Kliniken angebundenen Ambulanzen, ggf. Corona-Schwerpunktpraxen oder stationär.*

Abstimmung: 14 ja, 1 nein, 1 Enthaltung wegen Interessenkonflikt; 95 % Zustimmung

Qualität der Evidenz

Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Unerwünschte Ereignisse (alle)	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

Empfehlungsgrad

0

[6] Gottlieb et al., 2021

*Erläuterung: Da Remdesivir an drei hintereinander folgenden Tagen intravenös (jeweils eine Stunde) verabreicht werden muss, stößt die Anwendung in der hausärztlichen Praxis auf logistische Probleme.

8.4 Fluvoxamin als Therapie

8.4 Statement

Es kann weder für noch gegen den Einsatz von Fluvoxamin eine Empfehlung abgegeben werden. (Off-label-Therapie)

Qualität der Evidenz

Mortalität ⊕⊕⊕⊖ (moderat)

Besuch Notaufnahme und/oder
Krankenhausaufenthalt ⊕⊕⊕⊖ (moderat)

[7] Lenze EJ et al., 2020, [8] Reis G et al., 2021 (TOGETHER Trial)

8.6 Molnupiravir als Therapie

8.6 Empfehlung

Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden.

Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Eine Aufklärung über die Teratogenität und potenzielle Mutagenität von Molnupiravir ist obligat.

Abstimmung: 14 ja, 3 nein, 2 Enthaltungen wegen Interessenkonflikt; 82 % Zustimmung

Qualität der Evidenz

Mortalität ⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

Hospitalisierung oder Tod ⊕⊕⊕⊖ (sehr niedrig)

Unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊕⊖ (moderat)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊕⊖ (moderat)

Empfehlungsgrad

0

[14] Khoo SH et al., 2021, [15] Fischer II WA et al., 2022, [16] Caraco Y et al., 2021, [17] Bernal AJ et al., 2021

8.8 Azithromycin als Therapie

8.8 Empfehlung

Azithromycin soll im ambulanten Bereich nicht zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz

Mortalität ⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

Hospitalisierung oder Tod ⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

Verbesserung des klinischen Status Tag 14 ⊕⊕⊕⊕ (hoch)

Unerwünschte Wirkungen jeder Schwere ⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

Empfehlungsgrad

A

[24] Popp M et al., Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane Review darin: [25] Omrani AS et al., 2020, [26] Hinks TSC et al., 2021, [27] Johnston C et al., 2021, [28] Oldenburg CE et al., 2021, [29] Principle Trial Collaborative Group, Butler CC et al., 2021

8.9 Ivermectin als Therapie

8.9 Empfehlung

Ivermectin soll im ambulanten Bereich nicht zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz		Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)	A
Verschlechterung klinischer Status	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)	
Virale Clearance an Tag 7	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	

[30] Ahmed S et al., 2021, [31] López-Medina E et al., 2021, [32] Chaccour C et al., 2021, [33] Chachar AZK et al., 2020, [34] Podder CS et al., 2020, [35] Kishoria N et al., 2020, [36] Vallejos J et al., 2021 in: [37] Popp M et al., Ivermectin for preventing and treating COVID-19. 2021 Cochrane Review

8.10 Acetylsalicylsäure als Therapie

8.10 Empfehlung

Acetylsalicylsäure soll im ambulanten Bereich zur Therapie von an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten nicht eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz		Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	A
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	
Jegliches thrombotische Ereignis	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	
Schwere Blutung	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)	

[38] Connors JM et al., 2021

8.11 Colchicin als Therapie

8.11 Statement

Für Colchicin kann im ambulanten Bereich zur Therapie einer COVID-19 Erkrankung keine Empfehlung abgegeben werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz	
Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Behandlungsbezogene unerw. Ereignisse	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)

[39] Mikolajewska A et al, Colchicine for the treatment of COVID-19. Cochrane Review 2021

8.12 Systemische Steroide als Therapie

8.12 Empfehlung

Systemische Steroide sollen nicht zur COVID-19 Therapie im ambulanten Bereich eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Empfehlungsgrad
Expertenkonsens

[40] Wagner C et al., 2021

Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2022 [15]

Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 8.0.0

Zielsetzung/Fragestellung

Develop evidence-based rapid guidelines intended to support patients, clinicians and other health-care professionals in their decisions about treatment and management of patients with COVID-19.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: kein Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline and Embase were searched through March 31, 2021
- Letzte Aktualisierung: March 23, 2022

LoE/GoR

- Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs and the Risk of Bias Instrument for Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)
- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)
- As per GRADE methodology, recommendations are labeled as “strong” or “conditional”. The words “we recommend” indicate strong recommendations and “we suggest” indicate conditional recommendations. Abbildung 1 provides the suggested interpretation of strong and weak recommendations for patients, clinicians, and healthcare policymakers. For recommendations where the comparators are not formally stated, the comparison of interest is implicitly referred to as “not using the intervention”. These recommendations acknowledge the current “knowledge gap” and aim at avoiding premature favorable recommendations for their use and to avoid encouraging the rapid diffusion of potentially ineffective or harmful interventions.

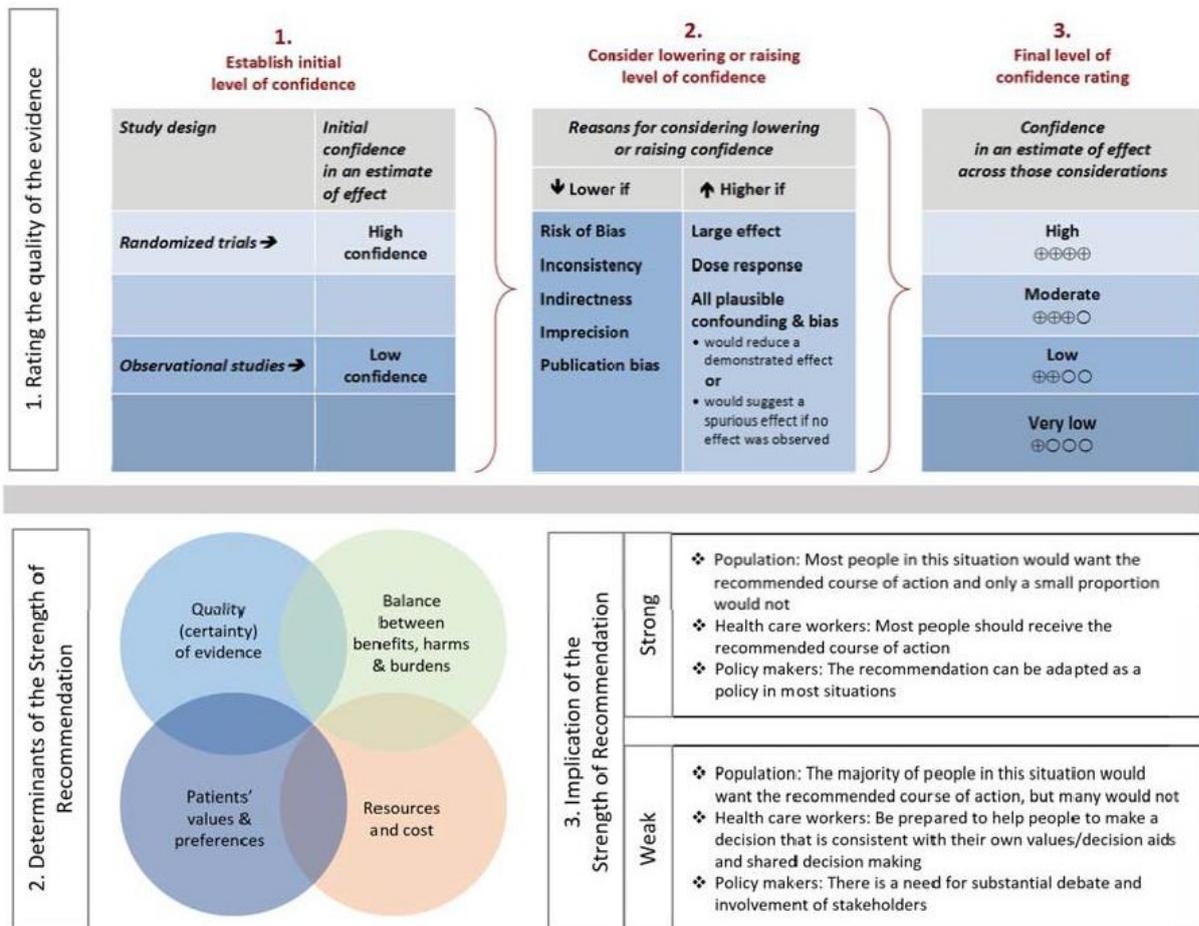


Abbildung 1: Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology (unrestricted use of the figure granted by the U.S. GRADE Network)

Sonstige methodische Hinweise

- In addition, given the need for an urgent response to a major public health crisis, the methodological approach was modified according to the Guidelines International Network/McMaster checklist for the development of rapid recommendations.
- For several interventions, no direct evidence was available other than case reports or mechanistic considerations. The panel either decided to include plausible indirect evidence and make a recommendation (e.g., from studies of SARS-CoV) or to provide a short narrative discussion of the intervention.
- This is a living guideline that will be frequently updated as new data emerges. Updates and changes to the guideline will be posted to the IDSA website.

EMPFEHLUNGEN

Hydroxychloroquine/Chloroquine; Hydroxychloroquine/Chloroquine plus Azithromycin

Section last reviewed and updated 12/23/2020

Last literature search conducted 12/14/2020

- Recommendation 1: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine*. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: Chloroquine is considered to be class equivalent to hydroxychloroquine.
- Recommendation 2: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine* plus azithromycin. (Strong recommendation, Low certainty of evidence)
 - Remark: Chloroquine is considered to be class equivalent to hydroxychloroquine.

Lopinavir/Ritonavir

Section last reviewed and updated 2/16/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 4: In persons exposed to COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against post-exposure prophylaxis with lopinavir/ritonavir. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
- Recommendation 5: Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of lopinavir/ritonavir. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
- Recommendation 6: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of the combination lopinavir/ritonavir. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Glucocorticoids

Section last reviewed and updated 9/25/2020

Last literature search conducted 9/4/2020

- Recommendation 7: Among hospitalized critically ill patients* with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends dexamethasone rather than no dexamethasone. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used. Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg.
- Recommendation 8: Among hospitalized patients with severe**, but non-critical, COVID-19 the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg.
- Recommendation 9: Among hospitalized patients with non-severe*** COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

Inhaled Corticosteroids

Section last reviewed and updated 3/14/2022

Last literature search conducted 2/28/2022

- Recommendation 10 (NEW 3/14/2022): Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19, the IDSA guideline panel suggests against inhaled corticosteroids outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)

Interleukin-6 Inhibitors

Section last reviewed and updated on 9/14/2021

Last literature search conducted 8/31/2021

- Recommendation 11: Among hospitalized adults with progressive severe* or critical** COVID-19 who have elevated markers of systemic inflammation, the IDSA guideline panel suggests tocilizumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Patients, particularly those who respond to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab.
 - In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defined as CRP ≥ 75 mg/L.
- Recommendation 12: When tocilizumab is not available for patients who would otherwise qualify for tocilizumab, the IDSA guideline panel suggests sarilumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)
 - Remark: Patients, particularly those who respond to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of sarilumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline sarilumab.

Convalescent Plasma

Section last reviewed and updated 2/3/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 13: Among patients hospitalized with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against COVID-19 convalescent plasma. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
- Recommendation 14: Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease who have no other treatment options*, the IDSA guideline panel suggests FDA-qualified high-titer COVID-19 convalescent plasma within 8 days of symptom onset rather than no high-titer COVID-19 convalescent plasma. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - In the United States, FDA EUA only authorizes use in patients with immunosuppressive disease or receiving immunosuppressive treatment.
 - Patients, particularly those who are not immunocompromised, who place a low value on the uncertain benefits (reduction in the need for mechanical ventilation, hospitalization, and death) and a high value on avoiding possible adverse events associated with convalescent plasma would reasonably decline convalescent plasma.

Remdesivir

Section last reviewed and updated 2/7/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 15: Among patients (ambulatory or hospitalized) with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests remdesivir initiated within seven days of symptom onset rather than no remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Dosing for remdesivir is 200 mg on day one followed by 100 mg on days two and three. Pediatric dosing is 5 mg/kg on day 1 and 2.5 mg/kg on subsequent days.
 - Options for treatment and management of ambulatory patients include nirmatrelvir/ritonavir, three-day treatment with remdesivir, molnupiravir, and neutralizing monoclonal antibodies. Patient specific factors (e.g., patient age, symptom duration, renal function, drug interactions), product availability, and institutional capacity and infrastructure should drive decision-making regarding choice of agent. Data for combination treatment do not exist in this setting.
 - Recommendation 16: In patients on supplemental oxygen but not on mechanical ventilation or ECMO, the IDSA panel suggests treatment with five days of remdesivir rather than 10 days of remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Recommendation 17a: In hospitalized patients with severe* COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
- *Severe illness is defined as patients with SpO2 ≤94% on room air.*
- Recommendation 17b: In patients with COVID-19 on invasive ventilation and/or ECMO, the IDSA panel suggests against the routine initiation of remdesivir (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)

Famotidine

Section last reviewed and updated 6/22/2020

Last literature search conducted 6/18/2020

- Recommendation 18: Among hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests against famotidine use for the sole purpose of treating COVID-19 outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

The last literature search was conducted on June 18, 2020 and we identified one non-randomized study in COVID. There were no new non-indexed RCTs available.

Neutralizing Antibodies for Treatment

Section last reviewed and updated 3/3/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 21: Among ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab rather than no neutralizing antibody treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Dosing for casirivimab/imdevimab is casirivimab 600 mg and imdevimab 600 mg IV. Subcutaneous injection is a reasonable alternative in patients for whom it cannot be given intravenously.
 - Dosing for sotrovimab is sotrovimab 500 IV once.
 - Dosing for bamlanivimab/etesevimab is bamlanivimab 700 mg and etesevimab 1400 mg IV.

- Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab.
- Local variant susceptibility should be considered in the choice of the most appropriate neutralizing antibody therapy. Local availability of different monoclonal antibody combinations may be affected by predominance of local variants.
- There are limited data on efficacy of bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab in high-risk patients under 18 years of age.
- Recommendation 22 (NEW 3/3/2022): In ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel recommends bebtelovimab only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)
- Recommendation 23: Among hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against bamlanivimab monotherapy. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Janus Kinase Inhibitors: Baricitinib

Section last reviewed and updated 10/11/2021

Last literature search conducted 9/30/2021

- Recommendation 24: Among hospitalized adults with severe* COVID-19 having elevated inflammatory markers, the IDSA panel suggests baricitinib rather than no baricitinib. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Baricitinib 4 mg per day (or appropriate renal dosing) up to 14 days or until discharge from hospital.
 - Baricitinib appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on high-flow oxygen/non-invasive ventilation at baseline.
 - Limited additional data suggest a mortality reduction even among patients requiring mechanical ventilation.
 - Patients who receive baricitinib for treatment of COVID-19 should not receive tocilizumab or other IL-6 inhibitors.
- Recommendation 25: Among hospitalized patients with severe* COVID-19 who cannot receive a corticosteroid (which is standard of care) because of a contraindication, the IDSA guideline panel suggests use of baricitinib with remdesivir rather than remdesivir alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Remark: Baricitinib 4 mg daily dose for 14 days or until hospital discharge. The benefits of baricitinib plus remdesivir for persons on mechanical ventilation are uncertain.

**Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen, oxygen through a high-flow device, or non-invasive ventilation.*

Janus Kinase Inhibitors: Tofacitinib

Section last reviewed and updated 8/21/2021

Last literature search conducted 7/31/2021

- Recommendation 26: Among hospitalized adults with severe* COVID-19, but not on non-invasive or invasive mechanical ventilation, the IDSA panel suggests tofacitinib rather than no tofacitinib. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Tofacitinib appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on supplemental or high-flow oxygen.
 - Patients treated with tofacitinib should be on at least prophylactic dose anticoagulant.

- Patients who receive tofacitinib should not receive tocilizumab or other IL-6 inhibitor for treatment of COVID-19.
- The STOP-COVID Trial did not include immunocompromised patients.

**Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen or oxygen through a high-flow device.*

Ivermectin

Section last reviewed and updated 8/10/2021

Last literature search conducted 7/31/2021

- Recommendation 27: In hospitalized patients with COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
- Recommendation 28: In ambulatory persons with COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

Fluvoxamine

Section last reviewed and updated 11/8/2021

Last literature search conducted 10/31/2021

- Recommendation 29: Among ambulatory patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends fluvoxamine only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)

Nirmatrelvir/Ritonavir

Section last reviewed and updated 12/29/2021

Last literature search conducted 12/28/2021

- Recommendation 30: In ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests nirmatrelvir/ritonavir initiated within five days of symptom onset rather than no nirmatrelvir/ritonavir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Patients' medications need to be screened for serious drug interactions (i.e., medication reconciliation). Patients on ritonavir- or cobicistat-containing HIV or HCV regimens should continue their treatment as indicated.
 - Dosing based on renal function:
 - Estimated glomerular filtration rate (eGFR) > 60 ml/min: 300 mg nirmatrelvir/100 ritonavir every 12 hours for five days
 - eGFR ≤60 and ≥30 mL/min: 150 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir every 12 hours for five days
 - eGFR <30 mL/min: not recommended
 - Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive nirmatrelvir/ritonavir

Molnupiravir

Section last reviewed and updated 12/28/2021

Last literature search conducted 12/28/2021

- Recommendation 31: In ambulatory patients (≥ 18 years) with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease who have no other treatment options*, the IDSA guideline panel suggests molnupiravir initiated within five days of symptom onset rather than no molnupiravir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Patients who put a higher value on the putative mutagenesis, adverse events or reproductive concerns, and a lower value on the uncertain benefits, would reasonably decline molnupiravir.
 - Molnupiravir 800 mg for five days.
 - Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive molnupiravir.
 - Molnupiravir is not authorized under the FDA EUA for use in patients < 18 years, because it may affect bone and cartilage growth.
 - Molnupiravir is not recommended under the FDA EUA for use during pregnancy.
 - Molnupiravir is not authorized under the FDA EUA for pre-exposure or post-exposure prevention of COVID-19 or for initiation of treatment in patients hospitalized due to COVID-19, because benefit of treatment has not been observed in individuals when treatment is started after hospitalization due to COVID-19.

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2022 [24].

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 51

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline aims to provide specific, patient-focused recommendations on management and care of people with suspected or confirmed COVID-19. With the exception of chemoprophylaxis for the prevention of infection in people exposed to COVID-19, the guideline does not include other interventions used in the prevention of COVID-19 infection or transmission. Within each recommendation, the patient population of interest is specified.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: multidisciplinary guideline panels;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: All panel members complete a declaration of potential conflicts of interest, and absent themselves from discussions related to these potential conflicts;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Ständige Aktualisierung: Stand: 26.03.2022

LoE/GoR

- For systematic reviews, the risk of bias or quality assessment of included studies presented in the review is used where available. For individual primary studies, each study is assessed for risk of bias. Randomised trials are assessed using the Cochrane Risk of Bias 2.0 assessment tool. Non-randomised studies are assessed using the ROBINS-I Risk of Bias assessment tool.
- This guideline uses GRADE methodology, which is supported by the online guideline development and publication platform 'MAGICapp' (Making GRADE the Irresistible Choice)
- The following criteria are used in determining the strength of recommendations:
 - Strong for: moderate to high certainty evidence suggests that benefits in critical outcomes clearly outweigh the reported harms; a strong recommendation can be made in the absence of high-certainty evidence if patients are expected to highly desire such practice and there are no potential harms in providing it.
 - Strong against: moderate to high certainty evidence suggests harms outweigh benefits; high certainty evidence suggests lack of benefits.
 - Conditional for: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, patients would mostly want to receive the practice, and there is no significant resources implication in doing so; low certainty evidence suggests benefits outweigh harms and there are no significant implications in patients' preferences or resources implications.
 - Conditional against: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, but there is expected large variation in patients' preference to receive this practice or important resource implications; low certainty evidence suggests harms outweigh benefits and there are no significant implications in patients' preferences or resource implications.
 - Consensus statement: evidence is absent or of insufficient certainty; unclear balance between benefits and harms, and there is expected large variation in patients' preferences. No formal method of reaching consensus was used but this was addressed in internal reviews.

Recommendations

6. Disease-modifying treatments

6.1 Recommended disease-modifying treatments

6.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve)

6.1.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for adults

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab in **seronegative** adults hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

 Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** adults hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

6.1.1.2 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for pregnant or breastfeeding women

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in pregnant or breastfeeding women with COVID-19 who do not require oxygen and have one or more risk factors for disease progression.

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab in **seronegative** pregnant or breastfeeding women hospitalised with moderate to critical COVID-19.

 Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** pregnant or breastfeeding women who are hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

6.1.1.3 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for children and adolescents

 Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in **children and adolescents with COVID-19 aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who do not require oxygen** and who are at high risk of deterioration.

 Only in research settings

Do not use casirivimab plus imdevimab in children under 12 years of age without risk factors for deterioration who have **mild or asymptomatic COVID-19** outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

 Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab in **seronegative** children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who require oxygen and who are at high risk of disease progression.

 Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** children and adolescents hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

6.1.2 Corticosteroids (inhaled)

6.1.2.1 Corticosteroids (inhaled) for adults

 Conditional recommendation

Consider using inhaled corticosteroids (budesonide or ciclesonide) within 14 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

6.1.2.2 Corticosteroids (inhaled) for children and adolescents

 Conditional recommendation

Consider using inhaled corticosteroids (budesonide and ciclesonide) within 14 days of symptom onset for the treatment of symptomatic COVID-19 in children and adolescents who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

6.1.3 Corticosteroids (systemic)

6.1.3.1 Corticosteroids (systemic) for adults

 Recommended

Use intravenous or oral dexamethasone for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in **adults with COVID-19 who require oxygen** (including mechanically ventilated patients).

 Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other systemic corticosteroid) to treat COVID-19 in **adults who do not require oxygen**.

6.1.3.2 Corticosteroids (systemic) for pregnant or breastfeeding women

 Recommended

Use dexamethasone 6mg intravenously or orally for up to 10 days in **pregnant or breastfeeding women with COVID-19 who require oxygen** (including mechanically ventilated patients).

If steroids are indicated for fetal lung maturity in women at risk of preterm birth, a standard antenatal corticosteroid regimen should be used (e.g. intramuscular dexamethasone 6mg every 12 hours for four doses), followed by 6mg dexamethasone daily until 10 days has been reached.

If steroids are not indicated for fetal lung maturity, use dexamethasone 6mg daily intravenously or orally for up to 10 days.

 Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other systemic corticosteroid) to treat COVID-19 in pregnant or breastfeeding women who do not require oxygen.

6.1.3.3 Corticosteroids (systemic) for children and adolescents

Conditional recommendation

Consider using dexamethasone daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in **children and adolescents with acute COVID-19 who require oxygen** (including mechanically ventilated patients).

Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other oral or parenteral steroids) to treat COVID-19 in **children and adolescents who do not require oxygen**.

6.1.4 Molnupiravir (Lagevrio)

6.1.4.1 Molnupiravir (Lagevrio) for adults

Consensus recommendation

Consider using molnupiravir within 5 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression, where other treatments (such as sotrovimab or nirmatrelvir plus ritonavir) are not suitable or available.

Within the patient population for which molnupiravir is recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with molnupiravir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of molnupiravir is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. Additional recommendations for other patient groups are currently under development and will be included in a future version of the guideline.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using molnupiravir within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors

AND where other treatments (such as sotrovimab or nirmatrelvir plus ritonavir) are not suitable or available.

Implications for research

I
Given the limited evidence of benefit or safety, small effect sizes and absence of evidence evaluating the effectiveness of molnupiravir for SARS-CoV-2 variants of concern, rigorous data collection should be undertaken on indications and key outcomes for patients who receive treatment with molnupiravir.

6.1.4.2 Molnupiravir (Lagevrio) for pregnant or breastfeeding women

Only in research settings

Do not use molnupiravir (Lagevrio) for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.4.3 Molnupiravir (Lagevrio) for children and adolescents

Only in research settings

Do not use molnupiravir (Lagevrio) for the treatment of COVID-19 in children and adolescents outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.5 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid)

6.1.5.1 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) for adults

Conditional recommendation

Consider using nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) within 5 days of symptom onset in unvaccinated adults* with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which nirmatrelvir plus ritonavir is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with nirmatrelvir plus ritonavir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of nirmatrelvir plus ritonavir is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See [consensus recommendation](#) for guidance on use of nirmatrelvir plus ritonavir in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors.

6.1.5.2 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) for pregnant or breastfeeding women

Only in research settings

Do not use nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) in pregnant or breastfeeding women outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.5.3 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) for children and adolescents

 Only in research settings

Do not use nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) in children and adolescents outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6 Other immunomodulating drugs

6.1.6.1 Baricitinib

6.1.6.1.1 Baricitinib for adults

 Conditional recommendation

Consider using baricitinib in adults hospitalised with COVID-19 who require supplemental oxygen.

6.1.6.1.2 Baricitinib for pregnant or breastfeeding women

 Only in research settings

Do not use baricitinib for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.1.3 Baricitinib for children and adolescents

 Only in research settings

Do not use baricitinib for the treatment of COVID-19 in children and adolescents outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.2 Sarilumab

6.1.6.2.1 Sarilumab for adults

 Conditional recommendation

Consider using sarilumab for the treatment of COVID-19 in adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.

6.1.6.2.2 Sarilumab for pregnant or breastfeeding women

 Only in research settings

Do not use sarilumab for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.2.3 Sarilumab for children and adolescents

 Only in research settings

Do not use sarilumab for the treatment of COVID-19 in children and adolescents outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.3 Tocilizumab

6.1.6.3.1 Tocilizumab for adults

 Conditional recommendation

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in adults who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

6.1.6.3.2 Tocilizumab for pregnant or breastfeeding women

 Conditional recommendation

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

6.1.6.3.3 Tocilizumab for children and adolescents

 Conditional recommendation

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in children and adolescents who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

6.1.7 Remdesivir

6.1.7.1 Remdesivir for adults

 Conditional recommendation

Consider using remdesivir in adults with COVID-19 who require oxygen but do not require non-invasive or invasive ventilation.

 Not recommended

Do not start remdesivir in adults hospitalised with COVID-19 who require non-invasive or invasive ventilation.

Conditional recommendation

Consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which remdesivir is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with remdesivir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of remdesivir is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See [consensus recommendation](#) for guidance on use of remdesivir in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors.

6.1.7.2 Remdesivir for pregnant or breastfeeding women

Conditional recommendation

Consider using remdesivir in pregnant or breastfeeding women hospitalised with COVID-19 who require oxygen but do not require non-invasive or invasive ventilation.

Not recommended

Do not start remdesivir in pregnant or breastfeeding women hospitalised with COVID-19 who require non-invasive or invasive ventilation.

Conditional recommendation New

Consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in pregnant women with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more additional risk factors for disease progression.

Remark:

In adults with confirmed COVID-19 who do not require oxygen, remdesivir probably decreases the risk of hospitalisation if taken within 7 days of onset of symptoms.

Results are based on a single trial [644], in which unvaccinated adults were administered three intravenous doses of remdesivir on consecutive days (200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3). Based on the inclusion criteria for this trial, risk factors for disease progression include the following:

- Age \geq 60 years
- Diabetes
- Obesity (BMI \geq 30 kg/m²)
- Chronic kidney disease (any stage)
- Cardiovascular or cerebrovascular disease (coronary artery disease, congenital heart disease, heart failure, cardiomyopathy or history of stroke)
- Hypertension (systemic or pulmonary)
- Chronic liver disease
- Chronic lung disease (chronic obstructive pulmonary disease, moderate-severe asthma, cystic or pulmonary fibrosis)
- Sickle cell disease
- Current cancer
- Immunocompromised state (no definition provided)

Pregnant and breastfeeding women were not included in the trial. Eight paediatric patients aged 12–18 years were included, none of whom progressed to hospitalisation or death.

The efficacy of remdesivir in vaccinated and immunocompromised patients is unknown.

This is a high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

6.1.7.3 Remdesivir for children and adolescents

Conditional recommendation against

Do not routinely use remdesivir for the treatment of COVID-19 in children and adolescents who require oxygen.

Consensus recommendation New

Consider using, in exceptional circumstances, remdesivir for the treatment of COVID-19 within 7 days of symptom onset in **children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg** who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

Consider using remdesivir only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use remdesivir in children and adolescents who are up-to-date with vaccination unless immunosuppressed.

Decisions about the appropriateness of treatment with remdesivir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Only in research settings **New**

Do not use remdesivir for the treatment of COVID-19 in children under 12 years of age outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.8 Sotrovimab

6.1.8.1 Sotrovimab for adults

Conditional recommendation

Consider using sotrovimab within 5 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which sotrovimab is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of sotrovimab is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See consensus recommendation for guidance on use of sotrovimab in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using sotrovimab within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of disease on the basis of age and multiple risk factors

6.1.8.2 Sotrovimab for pregnant women

Conditional recommendation

Consider using sotrovimab within 5 days of symptom onset in pregnant women with COVID-19 in the second or third trimester who do not require oxygen and who have one or more additional risk factors for disease progression.

Consensus recommendation

Within the population of pregnant women for whom sotrovimab is conditionally recommended for use (as listed above), decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Consider using sotrovimab in patients who are not up-to-date with vaccination and patients who are immunosuppressed regardless of vaccination status.

Do not routinely use sotrovimab in patients who are up-to-date with vaccination unless immunosuppressed.

6.1.8.3 Sotrovimab for children and adolescents

Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, sotrovimab for the treatment of COVID-19 within 5 days of symptom onset in **children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg** who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

Consider using sotrovimab only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use sotrovimab in children and adolescents who are up-to-date with vaccination unless immunosuppressed.

Decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Only in research settings

Do not routinely use sotrovimab outside of randomised trials with appropriate ethical approval for the treatment of COVID-19 in children and adolescents under 12 years of age and without high risk factors for deterioration.

6.1.9 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld)

6.1.9.1 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for adults

Conditional recommendation New

Consider using tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) within 5 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which tixagevimab plus cilgavimab is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with tixagevimab plus cilgavimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of tixagevimab plus cilgavimab is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See consensus recommendation for guidance on use of tixagevimab plus cilgavimab in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation **New**

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors.

6.1.9.2 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for pregnant or breastfeeding women

Only in research settings **New**

Do not use tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.9.3 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for children and adolescents

Consensus recommendation **New**

Consider using, in exceptional circumstances, tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for the treatment of COVID-19 within 5 days of symptom onset in **children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg** who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

Consider using tixagevimab plus cilgavimab only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use tixagevimab plus cilgavimab in fully vaccinated patients unless immunosuppressed.

Decisions about the appropriateness of treatment with tixagevimab plus cilgavimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Only in research settings **New**

Do not use tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for the treatment of COVID-19 in children under 12 years of age without risk factors for deterioration who do not require oxygen outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.2 Disease-modifying treatments that are not recommended

- Aspirin
- Azithromycin
- Colchicine
- Convalescent plasma
- Hydroxychloroquine
- Hydroxychloroquine plus azithromycin
- Interferon beta-1a
- Interferon β -1a plus lopinavir-ritonavir

- Lopinavir-ritonavir

6.3 Disease-modifying treatments not recommended outside of clinical trials

- Dutasteride
- Angiotensin 2 receptor agonist (C21)
- Camostat mesylate
- Chloroquine
- Doxycycline
- Ivermectin
- Ivermectin plus doxycycline
- Nitazoxanide
- Telmisartan
- Sulodexide
- Baloxavir marboxil
- Darunavir-cobicistat
- Enisamium
- Favipiravir
- Sofosbuvir-daclatasvir
- Triazavirin
- Umifenovir
- Human umbilical cord mesenchymal stem cells
- Intravenous immunoglobulin
- Intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone
- Anakinra
- Lenzilumab
- Ruxolitinib
- Tofacitinib
- Interferon beta-1a (inhaled)
- Interferon β -1b
- Interferon gamma
- Interferon kappa plus trefoil factor 2 (IFN- κ plus TFF2)
- Peginterferon lambda
- Bamlanivimab
- Bamlanivimab plus etesevimab
- Regdanvimab
- Aprepitant
- Bromhexine hydrochloride
- Fluvoxamine
- Metformin
- Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)

- Combined metabolic activators (CMA)
- N-acetylcysteine
- Vitamin C
- Vitamin D analogues (calcifediol/cholecalciferol)
- Zinc

WHO, 2022 [39,40].

World Health Organization (WHO)

Therapeutics and COVID-19: living guideline; WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2

Living guidance for clinical management of COVID-19; WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2

Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of drugs in the treatment of patients with COVID-19?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Living systematic review. Letzte Aktualisierung: 03.03.2022

LoE/GoR

- GRADE methodology

EMPFEHLUNGEN

6.1 Molnupiravir (published 3 March 2022)

For patients with non-severe COVID-19 (excluding pregnant and breastfeeding women, and children)

Conditional recommendation

New

We suggest treatment with molnupiravir, conditional to those at highest risk of hospitalization (*conditional recommendation for*).

- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with SARS-CoV-2, typical characteristics of people at highest risk include those that lack COVID-19 vaccination, with older age, immunosuppression and/or chronic diseases (e.g. diabetes).
- The benefit will be trivial in absolute terms except in those at highest risk for hospitalization, for which the intervention should be reserved and given early on in disease.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with molnupiravir.
- The longer-term harms of molnupiravir remain unknown in the absence of clinical evidence, both for individual patients and at the population level. These include genotoxicity, emergence of resistance, and emergence of new variants (see Mechanism of Action).
- The conditional recommendation reflects the concern for widespread treatment with molnupiravir before more safety data become available.
- Use of molnupiravir should be accompanied by mitigation strategies such as avoiding the drug in younger adults, active pharmacovigilance programmes, and monitoring viral polymerase and spike sequences (see Justification).
- Alternative effective treatments with different safety profiles recommended by WHO, such as neutralizing monoclonal antibodies, like sotrovimab, may be preferable or antivirals (currently under WHO assessment) if available.

6.2 Janus kinase inhibitors (published 14 January 2022)

Info Box

Recommendations concerning janus kinase (JAK) inhibitors, specifically baricitinib, ruxolitinib and tofacitinib, for patients with severe or critical COVID-19 were published on 14 January 2022 as the [eighth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of three RCTs for baricitinib, two RCTs for ruxolitinib, and one RCT for tofacitinib, as per the LNMA on drug therapies (3). No changes were made for the JAK inhibitors recommendations in this ninth version of the guideline.

Baricitinib, for patients with severe or critical COVID-19

Strong recommendation for

We recommend treatment with baricitinib (*strong recommendation for*).

- Along with baricitinib, corticosteroids should also be administered in patients with severe or critical COVID-19 (see Section 6.11).
- IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) have previously been recommended for the treatment of patients with severe or critical COVID-19 (see Section 6.6). An IL-6 receptor blocker and baricitinib should not be given together, and should be viewed as alternatives. The choice of whether to use baricitinib or an IL-6 receptor blocker depends on availability, as well as clinical and contextual factors (see Justification).

Ruxolitinib and tofacitinib, for patients with severe or critical COVID-19

Conditional recommendation against

We suggest not to use ruxolitinib or tofacitinib (*conditional recommendation against*).

- Clinicians should consider using these drugs only if neither baricitinib nor IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) are available.
- The GDG emphasized the need for more trial evidence to better inform the recommendations.

6.3 Sotrovimab (published 14 January 2022)

Info Box

Recommendations concerning sotrovimab for patients with non-severe COVID-19 were published on 14 January 2022 as the [eighth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of one RCT for non-severe illness, as per the LNMA on antibody and cellular therapies (2). No changes were made for the sotrovimab recommendation in this ninth version of the guideline.

For patients with non-severe COVID-19

Conditional recommendation

We suggest treatment with sotrovimab, conditional to those at highest risk of hospitalization (*conditional recommendation for*).

- Whereas sotrovimab achieves a substantial reduction in the relative risk of hospitalization, the absolute benefit will be trivial in absolute terms except in those at highest risk for hospitalization, for which the intervention should be reserved.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with sotrovimab.
- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with COVID-19, typical characteristics of people at highest risk include those who are unvaccinated, older people, or those with immunodeficiencies and/or chronic diseases (e.g. diabetes).
- Casirivimab-imdevimab were also conditionally recommended (see Section 6.5) and represent an alternative to sotrovimab; the two drugs should not be given together. The choice of which monoclonal antibodies to use depends on availability, as well as clinical and contextual factors, including emerging information about effectiveness with different variants (see Justification).
- Patients with severe or critical COVID-19: based on current evidence, the benefit of sotrovimab in seronegative patients with severe or critical COVID-19 (see casirivimab-imdevimab recommendation in Section 6.5) remains unclear. This means that careful clinical judgment needs to be applied if casirivimab-imdevimab is unavailable and sotrovimab is considered. New trial evidence for sotrovimab in this setting was published after the GDG developed recommendations for this iteration, and will be considered, alongside other publicly available emerging evidence, when developing future recommendations.

6.4 Convalescent plasma (published 7 December 2021)

Info Box

Recommendations concerning convalescent plasma for patients with non-severe, severe and critical COVID-19 were published on 7 December 2021 as the [seventh version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of 16 RCTs across disease severities, as per the LNMA on antibody and cellular therapies (2). No changes were made for the convalescent plasma recommendations in this ninth version of the guideline.

For patients with non-severe COVID-19

Recommendation against

We recommend against treatment with convalescent plasma (*strong recommendation against*).

6.5 Casirivimab-imdevimab (neutralizing monoclonal antibodies) (published 24 September 2021)

Info Box

Recommendations concerning neutralizing monoclonal antibodies (casirivimab-imdevimab) for patients with non-severe, severe or critical COVID-19 were published on 24 September 2021 as the [sixth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of pre-prints of four trials, that are part of the larger adaptive randomized master protocol addressing patients with non-severe illness, and of the RECOVERY trial addressing severe and critically ill patients (9)(10)(11). No changes were made for the casirivimab-imdevimab recommendations in this ninth version of the guideline.

Following the publication of a previous conditional recommendation for casirivimab-imdevimab, additional preclinical evidence has emerged (see Mechanism of action) (76). There is a substantial body of pre-clinical in vitro data, and a confirmatory in vivo evaluation, demonstrating lack of efficacy of casirivimab-imdevimab against the Omicron BA1 variant (see Mechanism of action). As a result, casirivimab-imdevimab is no longer recommended for COVID-19 treatment except in cases where rapid viral genotyping is available and confirms infection with a SARS-CoV-2 variant (such as Delta) that is susceptible to the neutralizing activity of this combination of monoclonal antibodies.

For patients with non-severe COVID-19

Conditional recommendation

Updated

We suggest treatment with casirivimab-imdevimab, conditional to those at highest risk of hospitalization, and where viral genotyping can confirm a susceptible SARS-CoV-2 variant (i.e. excluding Omicron BA1) (*conditional recommendation for*).

- Whereas casirivimab-imdevimab achieves a substantial reduction in the relative risk of hospitalization, the absolute benefit will be trivial in absolute terms for all but those at highest risk for which the intervention should be reserved.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with casirivimab-imdevimab.
- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with COVID-19, typical characteristics of people at highest risk include lack of vaccination, older people, or those with immunodeficiencies and/or chronic diseases (e.g. diabetes).

For patients with severe or critical COVID-19

Conditional recommendation

Updated

We suggest treatment with casirivimab-imdevimab, conditional to those with seronegative status, and where viral genotyping can confirm a susceptible SARS-CoV-2 variant (i.e. excluding omicron BA1) (*conditional recommendation for*).

- *With benefits of casirivimab-imdevimab observed only in patients with seronegative status, clinicians will need to identify these patients by credible tests available at the point of care to appropriately apply this recommendation (see Evidence to Decision section).*
- *Treatment with casirivimab-imdevimab is in addition to the current standard of care, which includes corticosteroids and IL-6 receptor blockers.*

6.6 IL-6 receptor blockers (published 6 July 2021)

Info Box

The recommendation concerning IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) was published on 6 July 2021 as the [fifth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the publication of RECOVERY and REMAP-CAP trial publications in February 2021, and new trial data from 1020 patients randomized head-to-head to either tocilizumab or sarilumab in REMAP-CAP being made available to the WHO on 1 June 2021. No changes were made for the IL-6 receptor blocker recommendation in this ninth version of the guideline.

WHO has made a strong recommendation for JAK inhibitors, specifically baricitinib, in patients with severe and critical COVID-19. An IL-6 receptor blocker and baricitinib should not be given together and should be viewed as alternatives. These new considerations are provided under 'Justification' for the recommendation for IL-6 receptor blockers, and are unchanged in this ninth version of the guideline.

For patients with severe or critical COVID-19

Strong recommendation for

We recommend treatment with IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) (*strong recommendation for*).

- *Corticosteroids have previously been strongly recommended in patients with severe and critical COVID-19 (see Section 6.11), and we recommend patients meeting these severity criteria should now receive both corticosteroids and IL-6 receptor blockers.*
- *Baricitinib, a JAK inhibitor, is now recommended for the treatment of patients with severe and critical COVID-19 (see Section 6.2). An IL-6 receptor blocker and baricitinib should not be given together and should be viewed as alternatives. The choice of whether to use baricitinib or an IL-6 receptor blocker depends on availability as well as clinical and contextual factors (see Justification).*

6.7 Ivermectin (published 31 March 2021)

Info Box

The recommendation concerning ivermectin was published on 31 March 2021 as the [fourth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the increased international attention on ivermectin as a potential therapeutic option.

No changes were made for the ivermectin recommendation in this ninth version of the guideline. We are aware of a few new, relatively small trials published since our recommendation was made and that one key trial has since been retracted given concerns about research fraud (91)(92). However, the updated evidence summary from the LNMA is consistent with our previously made recommendation. This updated evidence summary will be fully considered by the GDG in subsequent iterations of the guideline.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Only in research settings

We recommend not to use ivermectin, except in the context of a clinical trial (*recommended only in research settings*).

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

A recommendation to only use a drug in the setting of clinical trials is appropriate when there is very low certainty evidence and future research has a large potential for reducing uncertainty about the effects of the intervention and for doing so at reasonable cost.

6.8 Hydroxychloroquine (published 17 December 2020)

Info Box

The recommendation concerning hydroxychloroquine was published 17 December 2020 as the [third version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the pre-print publication of the WHO SOLIDARITY trial on 15 October, 2020, reporting results on treatment with hydroxychloroquine, remdesivir and lopinavir/ritonavir in hospitalized patients with COVID-19 (15). No changes were made for the hydroxychloroquine recommendation in this ninth version of the guideline.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Recommendation against

We recommend not to use hydroxychloroquine or chloroquine (*strong recommendation against*).

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

6.9 Lopinavir/ritonavir (published 17 December 2020)

Info Box

The recommendation concerning lopinavir/ritonavir was published 17 December 2020 as the [third version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the pre-print publication of the WHO SOLIDARITY trial on 15 October 2020, reporting results on treatment with lopinavir/ritonavir, remdesivir and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19 (15). No changes were made for the lopinavir/ritonavir recommendation in this ninth version of the guideline.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Recommendation against

We recommend not to use lopinavir/ritonavir (*strong recommendation against*).

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337876/WHO-2019-r-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

6.10 Remdesivir (published 20 November 2020)

Info Box

The recommendation concerning remdesivir was published 20 November 2020 as the [second version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the pre-print publication of the WHO SOLIDARITY trial on 15 October 2020, reporting results on treatment with remdesivir, hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir in hospitalized patients with COVID-19 (15). No changes were made for the remdesivir recommendation in this ninth version of the guideline. Of note, this recommendation is under review given new trials, and an update is planned in the next iteration of this guideline. The current recommendation provided is based on the initial assessment made by the GDG, and does not represent best current evidence.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Conditional recommendation against

In review

We suggest not to use remdesivir (*conditional recommendation against*).

6.11 Systemic corticosteroids (published 2 September 2020)

Info Box

The recommendations for corticosteroids were first published as [WHO living guidelines](#) 2 September 2020, and as [BMJ Rapid Recommendations](#) 5 September 2020. It followed the publication of the preliminary report of the RECOVERY trial, later published as a peer-reviewed paper (14). No changes were made for the corticosteroids recommendations in this ninth version of the guideline.

Whereas the recommendations remain unchanged, the evidence summary for corticosteroids in patients with COVID-19 was updated before the sixth iteration of this living guideline. The baseline risk estimates for mortality are now based on the WHO SOLIDARITY trial (as for other drugs in this guideline) (15) rather than the initial ISARIC cohort study (124) that likely overestimates current mortality risks at the global level. The update was also needed to inform the baseline risk for mortality in the evidence summary informing the strong recommendation for IL-6 receptor blockers, in addition to standard of care for patients with severe or critical COVID-19, where corticosteroids provide a relative reduction in mortality by 21%.

For patients with severe or critical COVID-19

Strong recommendation for

We recommend treatment with systemic corticosteroids (*strong recommendation for*).

For patients with non-severe COVID-19 infection

Conditional recommendation against

We suggest not to use systemic corticosteroids (*conditional recommendation against*).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022 [25].

COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19; version 23.0

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline is for health and care practitioners, and those involved in planning and delivering services. It provides guidance on managing COVID-19. The guideline makes recommendations about care in all settings for adults, children and young people with clinically diagnosed or laboratory-confirmed COVID-19.

- What investigations should be carried out, and when, to determine the appropriate management of COVID-19 and any complications?
- What is the clinical effectiveness and safety of pharmacological and non-pharmacological treatments for acute symptoms and complications of COVID-19?
- How should symptoms and complications be managed?
- How, and how often, should people with COVID-19 be followed up?
- What palliative and end-of-life strategies are effective for people with COVID-19?

Methodik

This guideline was developed using the methods and process in our interim process and methods for guidelines developed in response to health and social care emergencies.

We compiled a list of all recommendations in the COVID-19 rapid guidelines that were relevant to the scope of this guideline. These recommendations were added to the appropriate section in the draft structure of the new guideline. After NICE technical and clinical quality assurance of this mapping work, the recommendations were transferred to the relevant part of the structure on the publishing platform MAGICapp.

After the initial mapping, the structure was refined. The NICE expert advisory panel identified gaps in coverage and any recommendations that should be changed. The panel were also asked whether any of the recommendations from the rapid guidelines could be removed, if no longer relevant, due to new emergent evidence or due to recommendations being context specific and therefore bound to a particular time in the pandemic. Any changes to recommendation content were based on the consensus view of the expert advisory panel.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz:
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Living guideline: As there is a need for prompt guidance on therapeutics for managing COVID-19, NICE is collaborating with other guideline development teams to produce evidence reviews. NICE has reused data from the National Australian COVID-19 clinical evidence taskforce for some recommendations.
- Letzte Aktualisierung: 30.03.2022

LoE/GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

This guideline covers the management of COVID-19 for children, young people and adults in all care settings. It brings together our existing recommendations on managing COVID- 19 so that healthcare staff and those planning and delivering services can find and use them more easily. The guideline includes new recommendations on therapeutics, and we will update the guideline further as new evidence emerges.

EMPFEHLUNGEN

7 Therapeutics for COVID-19

7.1 Antivirals

7.1.1 Nirmatrelvir plus ritonavir

NICE is aware that new evidence is available for the combination of nirmatrelvir (also known as PF-07321332) plus ritonavir (Paxlovid) and will publish recommendations when this has been reviewed.

7.1.2 Remdesivir

- Conditional recommendation: Consider a 3-day course of remdesivir for adults, or young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg, with COVID-19 who:
 - do not need supplemental oxygen for COVID-19, and
 - are within 7 days of symptom onset, and
 - are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people who have been prioritised for treatment with antivirals.)
- Conditional recommendation: Consider a course of remdesivir (up to 5 days) for adults, or young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg, who:
 - have COVID-19 pneumonia, and
 - are in hospital and need low-flow supplemental oxygen.
- Only in research settings: Do not use remdesivir for COVID-19 pneumonia in adults, young people and children in hospital and on high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation, except as part of a clinical trial.

7.1.3 Molnupiravir

- Conditional recommendation: Consider a 5-day course of molnupiravir for adults with COVID-19 who:
 - do not need supplemental oxygen for COVID-19, and
 - are within 5 days of symptom onset, and
 - are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people who have been prioritised for treatment with antivirals.)
- Not recommended: Do not offer molnupiravir to children and young people aged under 18, or pregnant women.

7.2 Neutralising monoclonal antibodies - for people not in hospital

- Recommended: Offer a neutralising monoclonal antibody for people aged 12 and over with COVID-19 who:
 - are not in hospital, and
 - are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people at high-risk prioritised for access to neutralising monoclonal antibodies).

7.3 Corticosteroids

- Recommended: Offer dexamethasone, or either hydrocortisone or prednisolone when dexamethasone cannot be used or is unavailable, to people with COVID-19 who:
 - need supplemental oxygen to meet their prescribed oxygen saturation levels or
 - have a level of hypoxia that needs supplemental oxygen but who are unable to have or tolerate it.

Continue corticosteroids for up to 10 days unless there is a clear indication to stop early, which includes discharge from hospital or a hospital-supervised virtual COVID ward.

- Conditional recommendation against: Do not routinely use corticosteroids to treat COVID-19 in people who do not need supplemental oxygen, unless there is another medical indication to do so.

7.4 Casirivimab and imdevimab - for people hospitalised because of COVID-19

- Not recommended: **New:** Do not offer a combination of casirivimab and imdevimab to people hospitalised because of COVID-19 who are known or suspected to have infection caused by an Omicron variant (or any other variant not susceptible to casirivimab and imdevimab).
- Conditional recommendation: **New:** Only offer a combination of casirivimab and imdevimab to people aged 12 and over hospitalised because of COVID-19 when:
 - the infection is known to be caused by a variant susceptible to casirivimab and imdevimab, and
 - the person has no detectable SARS-CoV-2 antibodies (seronegative).

7.5 Tocilizumab

- Recommended: Offer tocilizumab to adults in hospital with COVID-19 if all the following apply:
 - they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids
 - they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission
 - there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by tocilizumab.

And they:

- need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or
- are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.
- Only in research settings: Consider tocilizumab for children and young people who have severe COVID-19 or paediatric inflammatory multisystem syndrome only if they are 1 year and over, and only in the context of a clinical trial.

7.6 Sarilumab

- Conditional recommendation Consider sarilumab for COVID-19 in adults in hospital if tocilizumab is unavailable for this condition or cannot be used. Use the same eligibility criteria as those for tocilizumab. That is, if all the following apply:
 - they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids
 - they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission

- there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by sarilumab.

And they:

- need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or
- are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.

7.9 Antibiotics

- Antibiotics should not be used for preventing or treating COVID-19 unless there is clinical suspicion of additional bacterial co-infection. See the section on suspected or confirmed co-infection.

7.10 Azithromycin

- Not recommended: Do not use azithromycin to treat COVID-19.

7.11 Budesonide (inhaled)

- Only in research settings: Only use budesonide to treat COVID-19 as part of a clinical trial.

7.12 Colchicine

- Not recommended: Do not use colchicine to treat COVID-19.

7.13 Doxycycline

- Not recommended: Do not use doxycycline to treat COVID-19 in the community.

7.14 Ivermectin

- Only in research settings: Do not use ivermectin to treat COVID-19 except as part of a clinical trial.

Chalmers JD et al., 2021 [7].

European Respiratory Society and endorsed by the Chinese Thoracic Society

Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline

Zielsetzung/Fragestellung

The objective of these guidelines is to provide evidence-based recommendations, primarily related to the management of hospitalised adults with COVID-19. This guideline does not address in detail the management of COVID-19 in the community, as the majority of evidence obtained relates to hospitalised patients. In addition, management in children is not addressed. A guideline cannot address the full complexity of a disease; hence, all recommendations should be interpreted considering the clinical circumstances and patients' perceptions, values and preferences.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: This work was funded by the European Respiratory Society.;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed platform was used to search MEDLINE. EMBASE, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and CDC were also searched. The cut-off date for literature searches was 31 October 2020, with updates performed to identify key studies in November 2020 and again in February 2021.

LoE/GoR

- The panel selected outcomes of interest for each clinical question a priori, based on their relative importance to adult patients with COVID-19 and to clinical decision making (supplementary material).
- The importance of outcomes was rated on a 9-point scale (ranging from “not important” to “critical”) and only outcomes rated as important or critical for clinical decision making were included in the evidence tables.
- We followed the GRADE approach to assess the confidence in the evidence (quality) and the degree of recommendations. The GRADE methodology was used to rate the body of evidence at the outcome level rather than the study level, with assessment of risk of bias at study level performed as described [41]. One recommendation (on ventilatory support) was addressed using a narrative format due to the lack of homogeneous literature.
- The quality of evidence was rated on four levels (high, moderate, low or very low) based on the GRADE methodology [39].
- the panel formulated the clinical recommendations and decided on their strength by consensus, or, if required, by voting. Following the GRADE approach, strong recommendations are worded as “we recommend”, while conditional recommendations are worded as “we suggest”.

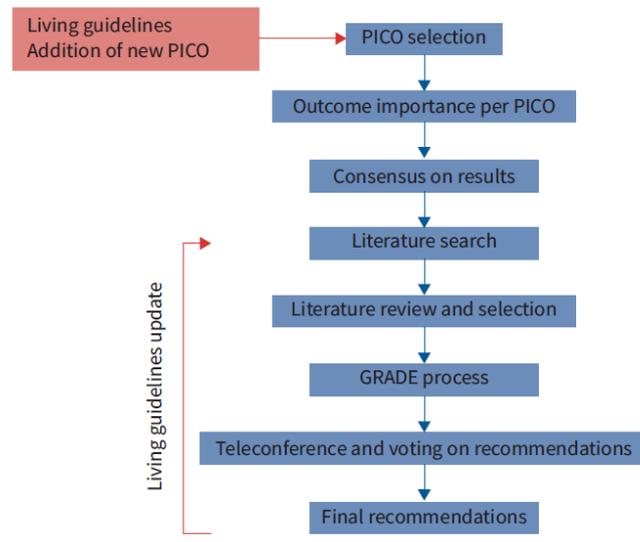


FIGURE 1 Process of guideline development. PICO: population, intervention, comparator, outcome.

Sonstige methodische Hinweise

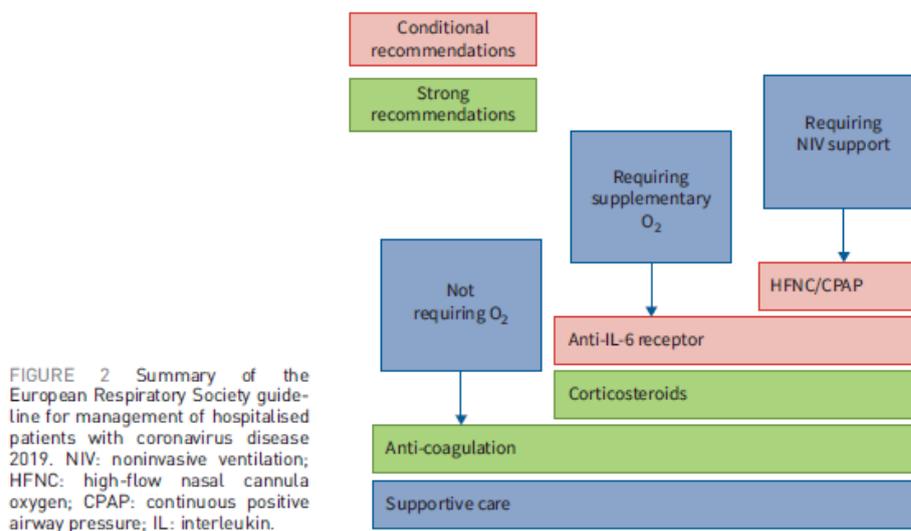
This is a living guideline with the panel continuously reviewing new evidence as it arises. Recommendations for additional therapies not addressed in this guideline such as convalescent plasma, monoclonal antibodies directed against SARS-CoV-2 and other therapies will be added in future versions, along with updates on the therapies already reviewed once new data are available.

Empfehlungen

TABLE 2 Summary of recommendations in this guideline

Therapy	Recommendations	Strength of recommendation	Quality of Evidence
Corticosteroids	1) The panel recommends offering treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring oxygen, noninvasive ventilation or invasive mechanical ventilation	Strong	Moderate
	2) The panel recommends NOT to offer treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring hospitalisation but not requiring supplementary oxygen or ventilatory support	Strong	Moderate
IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody	3) The panel suggests offering IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to hospitalised patients with COVID-19 requiring oxygen or ventilatory support	Conditional	Low
	4) The panel suggests NOT to offer IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody to patients not requiring supplementary oxygen	Conditional	Low
Hydroxychloroquine	5) The panel recommends NOT to offer hydroxychloroquine to patients with COVID-19, including hospitalised patients and outpatients	Strong	Moderate
Azithromycin	6) The panel suggests NOT to offer azithromycin to hospitalised patients with COVID-19 in the absence of bacterial infection	Conditional	Very low
Azithromycin and hydroxychloroquine	7) The panel suggests NOT to offer hydroxychloroquine and azithromycin in combination to patients with COVID-19	Conditional	Moderate
Colchicine	8) The panel suggests NOT to offer colchicine for hospitalised patients with COVID-19	Conditional	Very Low
Lopinavir-ritonavir	9) The panel recommends NOT to offer lopinavir-ritonavir to hospitalised patients with COVID-19	Strong	Low
Remdesivir	10) No recommendation is made regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation	None	Moderate
	11) The panel suggests not to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 infection who require invasive mechanical ventilation	Conditional	Moderate
Interferon-β	12) The panel suggests NOT to offer interferon-β to hospitalised patients with COVID-19	Conditional	Very low
Anticoagulation	13) The panel recommends offering a form of anticoagulation to hospitalised patients with COVID-19	Strong	Very low
Noninvasive ventilatory support	14) We suggest HFNC or noninvasive CPAP delivered through either a helmet or a facemask for patients with COVID-19 and hypoxaemic acute respiratory failure without an immediate indication for invasive mechanical ventilation	Conditional	Very low

In the document, high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC) is integrated in the term "noninvasive ventilatory support". IL: interleukin; COVID-19: coronavirus disease 2019; CPAP: continuous positive airway pressure.



Hintergrundinformationen:

PICO 2: In patients hospitalised with COVID-19, should IL-6 receptor antagonist monoclonal antibodies be used versus usual care (placebo or background therapy)?

Notes: 1) All patients eligible for IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody treatment should have already received or should be receiving treatment with corticosteroids, unless contraindicated. 2) The patients most likely to benefit are: those in the first 24 h after receiving noninvasive or invasive ventilatory support; and those receiving supplementary oxygen and who are progressing despite corticosteroid treatment, or who are considered at high risk of future requirement for ventilatory support.

PICO 8: In patients hospitalised with COVID-19 should remdesivir be used versus standard of care (defined as no treatment, placebo or background therapy according to local practice)?

Recommendation

The panel makes **no recommendation** regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation (no recommendation, moderate quality of evidence).

The panel suggests NOT to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 who require invasive mechanical ventilation (conditional recommendation, moderate quality of evidence).

Summary of evidence

Remdesivir is an inhibitor of the viral RNA-dependent RNA polymerase. It has proven effective in vitro against SARS-CoV-1, MERS-CoV and SARS-CoV-2 [93, 94]. A reduction in time to recovery and length of hospital stay was demonstrated for remdesivir in one trial (ACTT1) [95]. This trial randomised 1062 patients (541 to remdesivir and 521 to placebo) [95]. The primary outcome of recovery time was reduced from 15 days to 10 days (rate ratio for recovery 1.29, 95% CI 1.12–1.48; $p < 0.001$). Length of hospital stay was also reduced from a median of 17 days to 12 days, and other secondary endpoints showed positive benefits [95]. In contrast, no clinical benefits were demonstrated in the other trials, including the large SOLIDARITY trial, which found no evidence of a mortality benefit. The SOLIDARITY analysis of remdesivir included 2743 receiving active treatment and 2708 controls. Mortality was not impacted, with a rate ratio of 0.95 (95% CI 0.81–1.11; $p = 0.50$) [30]. The SOLIDARITY group also included an updated meta-analysis of existing trials including ACTT1, SOLIDARITY and additional trials that randomised patients 2:1, and concluded there was no mortality benefit of remdesivir (RR 0.91, 95% CI 0.79–1.05) [30]. Our review identified very similar results with an odds ratio for mortality of 0.92 (95% CI 0.79–1.07) with no increase in adverse events (OR 1.05, 95% CI 0.71–1.55) from three studies.

In ACTT1, no benefit on the primary outcome of clinical recovery (recovery rate ratio 0.98, 95% CI 0.70–1.36) was observed in patients who started remdesivir when they were already on mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation [95]. If treatment is given it should be given for 5 days based on evidence that this is at least as effective as 10 days administration [96]. Liver function tests should be checked prior to administration of remdesivir and checked while patients are on treatment, remdesivir should not be prescribed in patients with severe renal dysfunction ($\text{GFR} < 30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$).

Justification of the recommendation

The panel considers that time to recovery and length of hospital stay are relevant clinical endpoints in the absence of a mortality benefit of remdesivir. Nevertheless, these benefits have been demonstrated in only one randomised trial. The reported benefits are regarded by the panel as modest. The lack of significant adverse effects means that the balance of benefit versus risk was considered marginally in favour of the intervention by some members of the panel but not by others. The panel discussed this topic extensively, and voted on the final recommendation resulting in no majority favouring a recommendation for or a recommendation against remdesivir use. The panel therefore makes **no recommendation** regarding remdesivir in patients not requiring invasive mechanical ventilation. In GRADE methodology this is referred to as a **condition recommendation for the intervention OR the alternative**. This recommendation does not indicate that clinicians should use remdesivir routinely or that clinicians should avoid use of remdesivir in all cases. Rather it indicates that the balance of risks and benefits is uncertain and its use by patients should ideally be in the context of a randomised clinical study, or where patients have been fully informed of the risks and benefits.

Subgroup effects were observed with no benefit on the primary outcome evident in patients requiring invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation. As this outcome is the main benefit supporting any use of remdesivir, the panel considers it appropriate to make a subgroup recommendation against remdesivir use in these patients where clear absence of benefit has been demonstrated. Availability and cost are important considerations for some healthcare systems.

Bassetti M et al., 2021 [5].

Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP)

Clinical management of adult patients with COVID-19 outside intensive care units

Zielsetzung/Fragestellung

For this reason, the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP) jointly developed the current guidelines for the therapeutic management of patients with COVID-19. The current document is relevant to patients not requiring (or still not requiring) admission to intensive care unit (ICU).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: kein Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A further update of the literature search will be performed in November 2021.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ten different systematic reviews of the literature, one for each question.
- The initial search period was from inception of January 2020 to 30 November 2020, with two subsequent updates to 31 January 2021 and 30 April 2021.

LoE/GoR

- GRADE
- For observational studies, the risk of bias was assessed by means of the Newcastle–Ottawa Scale, whereas for RCTs the risk of bias was assessed by means of the Effective Practice and Organization of Care guidelines

Recommendation

Table 1 Summary of questions and recommendations

Question	Recommendations
Question 1	<p><i>When should a patient with COVID-19 be hospitalized?</i></p> <p>Pending further evidence, it might be prudent not to base the decision to hospitalize or not patients with COVID-19 only on prognostic scores—<i>weak recommendation, very low certainty of evidence</i></p> <p>Hospitalization should be considered in patients with at least one of the following: low oxygen saturation on room air $\leq 92\%$ at rest or partial pressure of oxygen < 60 mmHg at arterial blood gas analysis*; respiratory rate > 30 breaths /min; new onset of dyspnea at rest or during speaking; reduction of oxygen saturation on room air below 90% during walking test; high value of prognostic scores; presence of anuria, confusion, hypotension, cyanosis, and/or other medical conditions requiring hospitalization per se—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>*This does not strictly apply to patients with chronic obstructive pulmonary disease or other chronic respiratory disease, in whom similar values may be well tolerated, but who nonetheless need a careful personalized evaluation for hospitalization considering the presence of a baseline respiratory disease besides COVID-19</p>
Question 2	<p><i>Which drugs should be administered to outpatients with COVID-19?</i></p> <p>Based on available results from RCTs, we do not recommend the administration of hydroxychloroquine in outpatients with COVID-19—<i>strong recommendation, moderate certainty of evidence</i></p> <p>We do not recommend the use of corticosteroids in outpatients with COVID-19, unless needed for other medical reasons—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>In the absence of proven bacterial infections, the administration of antibiotics in outpatients with COVID-19 should be considered only as empirical treatment of highly suspected bacterial co-infection or superinfections—<i>weak recommendation, very low certainty of evidence (for azithromycin); best practice recommendation for other antibiotics (based on expert opinion only)</i></p> <p>At the present time, antivirals should not be administered in outpatients with COVID-19 outside RCTs—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>The use of neutralizing monoclonal antibodies may be considered in outpatients with COVID-19 with mild/moderate diseases at risk of progression and within at most 10 days after symptoms onset—<i>weak recommendation, low certainty of evidence</i></p> <p>Of note, there was some agreement across the panel regarding the possibility to consider colchicine for the treatment of selected subgroups of outpatients with COVID-19, provided the favorable results in patients with positive COVID-19 molecular test in the COLCORONA RCT are replicated in other studies [66]</p>

Question	Recommendations
Question 3	<p><i>Should anticoagulant agents be administered to inpatients with COVID-19?</i></p> <p>Unless contraindicated, we recommend prophylactic anticoagulation in hospitalized patients with COVID-19—<i>strong recommendation, low certainty of evidence</i></p> <p>Hospitalized patients with COVID-19 who were already under chronic anticoagulant therapy for well-defined indications, unless contraindicated, should continue anticoagulant treatment—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>Therapeutic anticoagulation may be considered in patients possibly at higher risk of thrombotic events (serum d-dimer levels > 2.0 $\mu\text{g/mL}$) or with high suspicion for thrombotic complications—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU</p>

Question 4 *Should systemic steroids be administered to inpatients with COVID-19?*

Unless contraindicated, we recommend the use of dexamethasone at the dosage of 6 mg/day for 10 days in inpatients with COVID-19 requiring oxygen supplementation*—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Methylprednisolone at the dosage of 0.5 mg/kg twice daily for at least 5 days could be considered in inpatients with COVID-19 requiring oxygen supplementation and aged 60 years or older—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

*Equivalent dosages of other steroids may be considered if dexamethasone is not available (although this should be considered as best practice recommendation, taking also into account the indirectness of evidence for steroids other than dexamethasone)

Question 5 *Should antiviral agents be administered to inpatients with COVID-19?*

Lopinavir/ritonavir should not be administered to hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

Pending further results from large RCTs, administration of a 5-day course of remdesivir should be considered in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia requiring oxygen supplementation—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

Hydroxychloroquine should not be administered to hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

Other antiviral agents should not be administered for treating COVID-19 in hospitalized patients, unless they are administered within RCTs—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question	Recommendations
-----------------	------------------------

Question 6 *Should antibiotics be administered to inpatients with COVID-19?*

We recommend against the routine use of antibiotics in hospitalized patients with COVID-19 without proven bacterial infection—*strong recommendation, moderate certainty of evidence (for azithromycin); weak recommendation, very low certainty of evidence (for antibiotics in general)*

We recommend collection of respiratory specimens for culture or molecular detection of respiratory pathogens, blood cultures, and urinary antigens for *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella* spp. in hospitalized patients with COVID-19 and suspected bacterial pneumonia—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

Empirical antibiotic treatment of suspected bacterial pneumonia alongside proper diagnostic procedures, should be considered in patients with COVID-19 with evidence of consolidative radiological lesions—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

In the case of empirical antibiotic treatment, selection of agents to be administered should follow standard practice for the treatment of bacterial pneumonia—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU



Question 7 *Should neutralizing monoclonal antibodies and non-steroid immunomodulators be administered to inpatients with COVID-19?*

Pending further results from RCTs, we recommend against the administration of neutralizing monoclonal antibodies in hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

We recommend considering tocilizumab administration in hospitalized patients with COVID-19 not responding to steroid treatment, with oxygen saturation < 92% on room air (including those already on supplementary oxygen), and with increased inflammatory markers* in the absence of a proven or suspected bacterial or fungal infection**—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

Pending further results from RCTs, baricitinib may be considered in addition to remdesivir in patients requiring high-flow oxygen or non-invasive mechanical ventilation who are not under steroid treatment (e.g., in the presence of contraindications to steroid use)—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Pending further results from large RCTs, we recommend against administration of other non-steroid immunomodulatory agents outside RCTs—*weak recommendation, very low certainty of evidence (for anakinra)*; *best practice recommendation for other agents (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

*In the RECOVERY trial, serum C-reactive protein ≥ 75 mg/L

**Clinicians should be aware of the following: (i) the 75 mg/L cutoff is based on results of the RECOVERY RCT; (ii) other markers of inflammation may be considered on a case-by-case basis (best practice recommendation); (iii) another best practice recommendation is to avoid tocilizumab administration in patients with severe immunosuppression or in those with other contraindications to tocilizumab administration (low platelet count; risk of gastrointestinal perforation; increase of transaminases > 5 times the upper limit of normal)

Question 8 *Should convalescent plasma be administered to inpatients with COVID-19?*

Pending further results from RCTs, currently we do not support the administration of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19 outside RCTs—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Pending further results from RCTs, currently we do not support the administration of anti-COVID-19 hyperimmune immunoglobulin preparations in hospitalized patients with COVID-19 outside RCTs—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question 9 *Should CPAP/NIV be employed for treating inpatients with COVID-19 with acute hypoxemic respiratory failure?*

Unless contraindicated, non-invasive ventilatory support by means of NIV or CPAP is feasible and safe in patients with acute respiratory failure secondary to COVID-19, and should be considered for patients in whom standard oxygen supplementation is not or no longer sufficient and who do not require immediate intubation—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

CPAP delivery systems allowing for PEEP titration should be preferred, and PEEP should not exceed 10 cmH₂O—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question 10 *When can an improved patient with COVID-19 be discharged from an acute care hospital?*

Clinically stable patients with COVID-19 who no longer require isolation (or who can be isolated outside the hospital) should be discharged from acute care hospitals when oxygen supplementation is no longer required or with a maximum requirement of low-flow oxygen at 2 L/min through nasal cannula (with the exception of patients already under oxygen supplementation at home at baseline or patients requiring initiation of long-term oxygen therapy after discharge), in line with common practice with other types of non-contagious lower respiratory tract infections, and provided there are no complications or other reasons that require continuation of hospitalization—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

For patients with COVID-19 still requiring isolation but who could be discharged from a clinical standpoint, isolation outside the hospital (at home, in community facilities, or in long-term facilities, according to the specific need for non-acute care of any given patient) should be supported and made feasible for as many patients as possible—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

COVID-19 coronavirus disease 2019, CPAP continuous positive airway pressure, NIV non-invasive ventilation, PEEP positive end-expiratory pressure, RCTs randomized controlled trials

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2022)
am 07.03.2022

#	Suchfrage
1	[mh "COVID-19"]
2	[mh "SARS-CoV-2"]
3	[mh "Coronavirus Infections"]
4	(Covid* OR 2019ncov OR cov2 OR ncov19 OR sarscov* OR (ncov NEAR/3 2019) OR (ncov NEAR/3 19)):ti,ab,kw
5	(coronavir* OR (corona NEXT vir*) OR betacoronavir* OR (beta NEXT coronavir*) OR SARS*):ti,ab,kw
6	((cov*) NEAR/3 (novel OR new OR 2019 OR 19 OR infection* OR disease* OR wuhan OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
7	(wuhan AND (virus* OR viral OR viridae OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
8	("Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Severe Acute Respiratory Syndromes" OR "sudden acute respiratory syndrome" OR "severe acute respiratory infection" OR "severe acute respiratory infections" OR SARI):ti,ab,kw
9	{OR #1-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date Between Mar 2017 and Mar 2022

Systematic Reviews in PubMed am 07.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	COVID-19/therapy[MeSH Terms]
2	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp]
3	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
4	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
5	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
6	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
8	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR

#	Suchfrage
	"severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti]
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti] OR intervent*[ti] OR (standard*[ti] AND care[ti]) OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR "Antiviral Agents"[mj] OR immunotherap*[ti] OR Immunotherapy[mj])
11	#1 OR #2 OR #10
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
13	(#12) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#	Suchfrage
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 07.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	COVID-19/therapy[MeSH Terms]
2	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp]
3	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
4	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
5	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
6	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
8	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR "severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti])
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti] OR intervent*[ti] OR (standard*[ti] AND care[ti]) OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR "Antiviral Agents"[mj] OR immunotherap*[ti] OR Immunotherapy[mj])
11	#1 OR #2 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp])
13	(#12) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.04.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Abeldano Zuniga RA, Coca SM, Abeldano GF, Gonzalez-Villoria RAM.** Clinical effectiveness of drugs in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:17534666211007214.
2. **Al-Abdoun A, Bizanti A, Barbarawi M, Jabri A, Kumar A, Fashanu OE, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials* 2021;101:106272.
3. **Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(8):Cd014962. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014962>.
4. **Avni T, Leibovici L, Cohen I, Atamna A, Guz D, Paul M, et al.** Tocilizumab in the treatment of COVID-19: a meta-analysis. *QJM* 2021;114(8):577-586.
5. **Bassetti M, Giacobbe DR, Bruzzi P, Barisione E, Centanni S, Castaldo N, et al.** Clinical management of adult patients with COVID-19 outside intensive care units: guidelines from the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Infect Dis Ther* 2021;10(4):1837-1885.
6. **Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Tiwari P, et al.** Steroid therapy for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021;91(4).
7. **Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al.** Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2021;57(4):2100048.
8. **Chen CX, Hu F, Wei J, Yuan LT, Wen TM, Gale RP, et al.** Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Leukemia* 2021;35(6):1661-1670.
9. **Conti V, Corbi G, Sellitto C, Sabbatino F, Maci C, Bertini N, et al.** Effect of tocilizumab in reducing the mortality rate in COVID-19 patients: a systematic review with meta-analysis. *J Pers Med* 2021;11(7).
10. **Davidson M, Menon S, Chaimani A, Evrenoglou T, Ghosn L, Graña C, et al.** Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(1):Cd015308. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD015308>.
11. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte; S2e-Leitlinie, Version 22 [online]. AWMF-Registernummer 053-054. 04.02.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf.
12. **Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin**

- (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI).** Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: Living Guideline; S3-Leitlinie, Version 7 [online]. AWMF-Registernummer 113-001LG. 01.03.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf.
13. **Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al.** Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(3):Cd013881. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013881>.
 14. **Gupta S, Padappayil RP, Bansal A, Daouk S, Brown B.** Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Investig Med 2022;70(1):55-60.
 15. **Infectious Diseases Society of America (IDSA).** Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 8.0.0 [online]. 23.03.2022. Arlington (USA): IDSA; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v8.0.0.pdf>.
 16. **Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jorgensen CK, Barot E, et al.** Interventions for treatment of COVID-19: second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). PLoS One 2021;16(3):e0248132.
 17. **Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al.** Major update: remdesivir for adults with COVID-19 : a living systematic review and meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. Ann Intern Med 2021;174(5):663-672.
 18. **Kow CS, Hasan SS.** The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2021;77(8):1089-1094.
 19. **Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al.** SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013825. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013825.pub2>.
 20. **Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, Milionis H, Evangelou E, Kostikas K.** Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Respirology 2021;26(11):1027-1040.
 21. **Li H, Yan B, Gao R, Ren J, Yang J.** Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Int Immunopharmacol 2021;100:108121.

22. **Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH.** The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2021;96:107602.
23. **Malgie J, Schoones JW, Zeegers MP, Pijls BG.** Decreased mortality and increased side effects in COVID-19 patients treated with IL-6 receptor antagonists: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):21522.
24. **National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 54.0 [online]. 26.03.2022. Melbourne (AUS): National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/17ccd08e-f908-45f3-acd3-25a3794e260d/published_guideline_6202-54_0.pdf.
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19; version 23.0 [online]. 30.03.2022. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. (NICE guideline; Band 191). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>.
26. **Ngamprasertchai T, Kajeekul R, Sivakorn C, Ruenroegnboon N, Luvira V, Siripoon T, et al.** Efficacy and safety of immunomodulators in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Ther* 2022;11(1):231-248.
27. **Okoli GN, Rabbani R, Copstein L, Al-Juboori A, Askin N, Abou-Setta AM.** Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis (Lond)* 2021;53(9):691-699.
28. **Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Lal A, et al.** Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: a meta analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2021;199(3):239-248.
29. **Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al.** Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *Jama* 2021;326(6):499-518.
30. **Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al.** Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2980.
31. **Singh S, Khera D, Chugh A, Khera PS, Chugh VK.** Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(6):e048416.
32. **Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N.** Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med* 2021;47(6):641-652.
33. **Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al.** Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-1341.

34. **Tanni SE, Silvinato A, Floriano I, Bacha HA, Barbosa AN, Bernardo WM.** Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol* 2022;48(1):e20210393.
35. **Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T.** Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(8):1076-1082.
36. **Tu J, Mo X, Zhang X, Xun J, Chen X, Liu Y, et al.** Effects of different corticosteroid therapy on severe COVID-19 patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Respir Med* 2022;16(1):79-89.
37. **Vela D, Vela-Gaxha Z, Rexhepi M, Olloni R, Hyseni V, Nallbani R.** Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2021 [Epub ahead of print].
38. **Verdugo-Paiva F, Acuña MP, Solá I, Rada G.** Remdesivir for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Medwave* 2020;20(11):e8080.
39. **World Health Organization (WHO).** Living guidance for clinical management of COVID-19; WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2 [online]. 23.11.2021. Genf (SUI): WHO; 2021. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1394399/retrieve>.
40. **World Health Organization (WHO).** Therapeutics and COVID-19: living guideline; WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2 [online]. 03.03.2022. Genf (SUI): WHO; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1412704/retrieve>.
41. **Zhang C, Jin H, Wen YF, Yin G.** Efficacy of COVID-19 treatments: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health* 2021;9:729559.
42. **Zhang J, Chen C, Yang Y, Yang J.** Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(9):e28967.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>