

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotrovimab (Xevudy)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Sotrovimab vs. Kontrolle	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
DAIDS	Devison of AIDS
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FLU-PRO	Influenza Patient-Reported Outcome Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
h	Hour (Stunde)
HR	Hazard Ratio
HUI	Health Utility Index
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision – German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision - German Modification)
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
MCS	Mental Component Summary
MD	Mittelwertsdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
N	Total Number (Gesamtanzahl)
NBB	Nicht berechenbar
p	p-Wert
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PCS	Physical Component Summary

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PSUR	Periodic Safety Update Reports
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
QM	Quality Metric
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2
SF-12	Short Form-12 (Fragebogen zur Lebensqualität)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment (Arbeitsproduktivität und Aktivitäts-Beeinträchtigung)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Anschrift:	12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sotrovimab
Handelsname:	Xevudy
ATC-Code:	J06BD
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50632
Pharmazentralnummer (PZN)	17147983
ICD-10-GM-Code	U07.1!
Alpha-ID	I130805, I130804, I130797, I130809, I130796, I130807, I130810

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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).	17.12.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Therapie nach Maßgabe des Arztes
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) folgt der vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 29. Oktober 2020 getroffenen Festlegung der ZVT entsprechend Tabelle 1-6.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Sotrovimab im Vergleich zur ZVT bildet die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-II/III-Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

214367 (COMET-ICE). In die Studie wurden nicht-hospitalisierte erwachsene Patienten¹ in der Frühphase von COVID-19 mit leichten/mäßigen Symptomen und hohem Risiko für Krankheitsprogression eingeschlossen.

In der Studie 214367 (COMET-ICE) erhielten die Patienten entweder einmalig 500 mg Sotrovimab oder einmalig Placebo intravenös. Zusätzlich konnten die Patienten gemäß Studienprotokoll mit medikamentösen und nicht-medikamentösen etablierten Maßnahmen des Therapiestandards zur Behandlung akuter COVID-19, sofern angezeigt, behandelt werden.

Ausgeschlossen hiervon waren lediglich (Hydroxy-) Chloroquin (erhöhte Risiken und unklarer Nutzen, deshalb kein Therapiestandard) sowie Rekonvaleszentenplasma. Konkret wurden in der Studie im Vergleichsarm 14 % der Patienten mit systemischen Antiinfektiva, 7 % mit Dexamethason, 2 % mit Ivermectin und 1 % mit Remdesivir (nur bei hospitalisierten Patienten eingesetzt) behandelt. Bei 2 bzw. 3 Patienten kam es durch Behandlung mit Hydroxychloroquin bzw. Rekonvaleszentenplasma zu einer Protokollverletzung. Die Behandlung konnte auch während der Studie, in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung und der Symptome, patientenindividuell angepasst werden.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wies der G-BA darauf hin, dass an COVID-19 erkrankte Patienten abhängig von der Krankheitsschwere individuell therapiert werden sollten. In der Therapie nach Maßgabe des Arztes sind sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir) als auch nicht-medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Die vom G-BA definierte ZVT ist damit in der Studie 214367 (COMET-ICE) aus Sicht von GSK adäquat umgesetzt.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Zusatznutzen von Sotrovimab bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, wird im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-II/III-Studie 214367 (COMET-ICE) der Evidenzstufe Ib gezeigt. Die vom G-BA festgelegte ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ wird aus Sicht von GSK in dieser großen und methodisch hochwertigen Studie adäquat umgesetzt, da die eingeschlossenen Patienten sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm zusätzlich mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen des Therapiestandards, sofern angezeigt, behandelt werden konnten. Dazu zählten unter anderem systemische Antiinfektiva, Remdesivir oder Rekonvaleszentenplasma. Die Behandlung konnte auch während der Studie, in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung und der Symptome, patientenindividuell angepasst werden.

Die Studie 214367 (COMET-ICE) untersuchte patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen an insgesamt 1057 Patienten, die gleichmäßig in einen der beiden Studienarme (Sotrovimab bzw. Kontrolle) randomisiert wurden. Bei zahlreichen Endpunkten aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zugunsten von Sotrovimab – auf diese wird im Folgenden detailliert eingegangen.

Es konnten zahlreiche positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte von Sotrovimab auf folgende patientenrelevante Morbiditäts-Endpunkte gezeigt werden: 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-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 das gesamte Gesundheitssystem.

Aus Sicht von GSK ergibt sich aus den beobachteten signifikanten und medizinisch relevanten Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** von Sotrovimab gegenüber der ZVT.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Sotrovimab im Vergleich zur ZVT bildet die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-II/III-Studie 214367 (COMET-ICE). In die 24-wöchige Studie 214367 (COMET-ICE) wurden 1057 Patienten eingeschlossen (ITT-Population), die entweder mit Sotrovimab plus Maßnahmen des Therapiestandards oder mit Placebo plus Maßnahmen des Therapiestandards behandelt wurden. Zu den medikamentösen Maßnahmen des Therapiestandards zählten unter anderem systemische Antinfektiva, Remdesivir oder Rekonvaleszentenplasma. Ziel der Studie war es nachzuweisen, dass durch die einmalige intravenöse Verabreichung von 500 mg Sotrovimab der Anteil an Patienten mit einer Progression von COVID-19 bis Tag 29 im Vergleich zu Placebo verringert werden kann.

Um den Besonderheiten und Limitationen der Population der 12- bis 17-Jährigen Rechnung zu tragen, ist es gemäß der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) möglich, die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand eines Evidenztransfers zu übertragen, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Ähnlichkeit des Wirkmechanismus
- Ähnlichkeit des Erkrankungsbildes
- Ähnlichkeit von Wirksamkeit und Sicherheit

In der Gesamtschau der Evidenz können diese von der EMA definierten Bedingungen für Sotrovimab als erfüllt angesehen werden, weshalb Sotrovimab am 17.12.2021 als 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), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, zugelassen wurde. Nach Auffassung von GSK kann die Studie 214367 (COMET-ICE) deshalb für die Ableitung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation ab 12 Jahren herangezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Studie 214367 (COMET-ICE) beinhaltet patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zugunsten von Sotrovimab im Vergleich zur Kontrolle:

Morbidität

- Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod bis Tag 29
- Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod bis Tag 29
- Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 bis Tag 29
- Dauer (Tage) der Hospitalisierung
- Dauer (Tage) auf der Intensivstation
- Dauer (Tage) am Beatmungsgerät
- Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast zu Baseline
- Veränderung SARS-CoV-2 Viruslast im Blut

Lebensqualität

- FLU-PRO Plus
 - Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore bis Tag 21
 - Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore bis Tag 21
 - Zeit bis zur anhaltenden (≥ 48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21
 - Patienten mit anhaltender (≥ 48 h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21
 - Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus an Tag 29 und in Woche 12
- SF-12 Hybrid
 - Veränderung des SF-12 Hybrid zu Baseline an Tag 29 (MCS und HUI)
 - Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA und QM Ansatz)

Nebenwirkungen Woche 24

- UEs nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥ 3
- Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥ 3 nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥ 3 nach SOC und PT: COVID-19 Pneumonie
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)
- SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT: COVID-19 Pneumonie

Weitere Details zur Größe der beobachteten Effekte und zum Ausmaß des Zusatznutzens sind in der unten abgebildeten Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Sotrovimab vs. Kontrolle

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität		
Gesamtmortalität bis Tag 90	HR: 0.00 (0.00, ∞), p=0.995	-
Morbidität		
COVID-19 Progression		
Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod bis Tag 29	RR: 0.38 (0.20, 0.70), p=0.003	erheblich
Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod bis Tag 29	RR: 0.46 (0.27, 0.76), p=0.003	erheblich
Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19		
Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 bis Tag 29	RR: 0.41 (0.23, 0.76), p=0.005	erheblich
Hospitalisierung		
Hospitalisierung bis Tag 29		
Hospitalisierung aufgrund nicht- respiratorischer Komplikationen von COVID-19	RR: 0.80 (0.38, 1.70), p=0.563	-
Dauer (Tage) der Hospitalisierung	MD: -0.5 (-0.7, -0.2), p<0.001 Hedges' g: -0.2 (-0.3, -0.1)	gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Dauer (Tage) auf der Intensivstation	MD: -0.3 (-0.5, -0.1), p=0.004 Hedges' g: -0.2 (-0.3, -0.1)	gering
Dauer (Tage) am Beatmungsgerät	MD: -0.2 (-0.3, 0.0), p=0.021 Hedges' g: -0.1 (-0.3, 0.0)	gering
Hospitalisierung bis Tag 90		
Dauer (Tage) der Hospitalisierung	MD: -0.9 (-1.6, -0.2), p=0.013 Hedges' g: -0.2 (-0.3, 0.0)	gering
Dauer (Tage) auf der Intensivstation	MD: -0.8 (-1.4, -0.2), p=0.013 Hedges' g: -0.2 (-0.3, -0.0)	gering
Dauer (Tage) am Beatmungsgerät	MD: -0.7 (-1.3, -0.1), p=0.025 Hedges' g: -0.1 (-0.3, 0.0)	gering
SARS-CoV-2 Viruslast		
SARS-CoV-2 Viruslast bis Tag 8		
Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast zu Baseline	MD: -0.255 (-0.420, -0.090), p=0.003 Hedges' g: -0.240 (-0.395, -0.084)	gering
Veränderung SARS-CoV-2 Viruslast im Blut	MD: -0.046 (-0.080, -0.012), p=0.009 Hedges' g: -0.848 (-1.480, -0.216)	beträchtlich
SARS-CoV-2 Viruslast bis Tag 29		
Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast zu Baseline	MD: -0.019 (-0.076, 0.038), p=0.520	-
Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test	HR: 0.96 (0.81, 1.14), p=0.640	-
Lebensqualität		
FLU-PRO Plus		
FLU-PRO Plus bis Tag 21		
Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore	MD: -3.09 (-4.05, -2.12), p<0.001 Hedges' g: -0.47 (-0.62, -0.32)	erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore	MD: -0.07 (-0.13, -0.02), p=0.010 Hedges' g: -0.19 (-0.34, -0.05)	gering
Zeit bis zur anhaltenden (≥ 48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus	HR: 0.74 (0.61, 0.90), p=0.003	beträchtlich
Patienten mit anhaltender (≥ 48 h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus	RR: 0.83 (0.71, 0.97), p=0.020	gering
FLU-PRO Plus an Tag 29		
FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder	RR: 0.98 (0.84, 1.15), p=0.830	-
Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus	HR: 0.82 (0.70, 0.97), p=0.018	gering
FLU-PRO Plus in Woche 12		
FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder	RR: 1.11 (0.94, 1.30), p=0.211	-
Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus	HR: 0.74 (0.64, 0.87), p<0.001	beträchtlich
SF-12 Hybrid		
Veränderung des SF-12 Hybrid zu Baseline an Tag 29		
Veränderung des SF-12 Hybrid PCS	MD: -0.14 (-1.45, 1.18), p=0.839	-
Veränderung des SF-12 Hybrid MCS	MD: 2.22 (0.51, 3.93), p=0.011 Hedges' g: 0.25 (0.06, 0.44)	gering
Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex	MD: 0.04 (0.01, 0.06), p=0.008 Hedges' g: 0.26 (0.07, 0.45)	gering
Veränderung des SF-12 Hybrid zu Baseline in Woche 24		
Veränderung des SF-12 Hybrid PCS	MD: 0.09 (-1.27, 1.44), p=0.902	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des SF-12 Hybrid MCS	MD: -0.06 (-1.65, 1.53), p=0.943	-
Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex	MD: 0.01 (-0.01, 0.04), p=0.336	-
SF-12 Hybrid Responder an Tag 29		
SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 0.86 (0.66, 1.13), p=0.281	-
SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz)	RR: 0.90 (0.71, 1.14), p=0.396	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 0.82 (0.64, 1.05), p=0.117	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz)	RR: 0.89 (0.71, 1.11), p=0.297	-
SF-12 Hybrid Responder zu Woche 24		
SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 1.08 (0.81, 1.45), p=0.610	-
SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz)	RR: 1.13 (0.86, 1.47), p=0.378	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 1.08 (0.81, 1.45), p=0.610	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz)	RR: 1.06 (0.83, 1.36), p=0.649	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid Ansprechen zu Tag 29		
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.67 (0.51, 0.88), p=0.004	beträchtlich
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 0.72 (0.57, 0.91), p=0.007	gering
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.83 (0.65, 1.06), p=0.139	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 0.87 (0.69, 1.09), p=0.216	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum SF-12 Hybrid Ansprechen zu Woche 24		
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.83 (0.69, 1.02), p=0.071	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 0.80 (0.67, 0.96), p=0.015	gering
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.94 (0.78, 1.14), p=0.554	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 1.03 (0.86, 1.22), p=0.763	-
WPAI		
WPAI an Tag 29		
Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)	MD: -0.19 (-10.53, 10.14), p=0.971	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)	MD: 0.96 (-11.54, 13.47), p=0.877	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)	MD: 3.48 (-11.89, 18.85), p=0.649	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)	MD: -2.40 (-9.28, 4.48), p=0.493	-
WPAI zu Woche 24		
Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)	MD: 2.41 (-2.27, 7.09), p=0.311	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)	MD: 2.00 (-8.48, 12.48), p=0.704	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)	MD: 6.67 (-5.46, 18.81), p=0.276	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)	MD: 5.55 (-0.76, 11.87), p=0.085	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29*) (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0.93 (0.74, 1.17), p=0.555	-
Unerwünschte Ereignisse SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.37 (0.21, 0.66), p<0.001	erheblich
Unerwünschte Ereignisse PT: COVID-19 Pneumonie	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.001	erheblich
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥ 3	RR: 0.39 (0.22, 0.69), p=0.001	erheblich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥ 3 nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.16 (0.06, 0.46), p<0.001	erheblich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥ 3 nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.14 (0.04, 0.48), p<0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.35 (0.18, 0.68), p=0.002	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.38 (0.19, 0.76), p=0.005	erheblich
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.001	erheblich
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.17 (0.05, 0.57), p=0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=4 (0.8%)	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=4 (0.8%)	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit	RR: 1.01 (0.33, 3.10), p>0.999	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29*) (Safety-Population) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1.10 (0.86, 1.39), p=0.488	-
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥ 3	RR: 0.62 (0.32, 1.23), p=0.222	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.60 (0.27, 1.37), p=0.302	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.65 (0.28, 1.48), p=0.400	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=2 (0.4%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=2 (0.4%)	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0.96 (0.78, 1.17), p=0.674	-
UEs nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.44 (0.27, 0.72), p=0.002	erheblich
Unerwünschte Ereignisse PT: COVID-19 Pneumonie	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.001	erheblich
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥ 3	RR: 0.49 (0.30, 0.81), p=0.006	beträchtlich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥ 3 nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.20 (0.08, 0.52), p<0.001	erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥ 3 nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.14 (0.04, 0.48), p<0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.32 (0.16, 0.62), p<0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.36 (0.18, 0.70), p=0.003	erheblich
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.002	erheblich
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.17 (0.05, 0.57), p=0.002	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=5 (1.0%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=5 (1.0%)	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit	RR: 1.17 (0.40, 3.47), p=0.789	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) (Safety-Population) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1.06 (0.86, 1.32), p=0.612	-
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥ 3	RR: 0.75 (0.43, 1.31), p=0.381	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.50 (0.23, 1.11), p=0.118	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.57 (0.25, 1.27), p=0.224	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=3 (0.6%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=3 (0.6%)	-
<p>* Die „Auswertung Tag 29“ umfasst alle unerwünschten Ereignisse die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (27 April 2021) für diese Analyse in der Studiendatenbank eingetragen waren</p> <p>AUC: Area under the curve; DAIDS: Division of AIDS criteria; FLU-PRO: Influenza Patient-Reported Outcome Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertsdifferenz; NBB: Nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SF-12: Short Form-12; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: Unerwünschte Ereignisse; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p> <p>SF-12 Hybrid Responder werden auf zwei Arten definiert:</p> <p>a) G-BA Ansatz: Patienten mit einer Veränderung gegenüber Baseline von ≥ 8.7 (für PCS) bzw. ≥ 9.9 (für MCS), die 15% der empirischen, normbasierten Skalenspannweiten entsprechen.</p> <p>b) QM Ansatz: Patienten mit einer Veränderung gegenüber Baseline von ≥ 6.0 (für PCS) bzw. ≥ 7.0 (für MCS).</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, stellt Sotrovimab eine neue Therapieoption dar. Sotrovimab wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit COVID-19 untersucht.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Sotrovimab zur Behandlung von 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, bildet die Studie 214367 (COMET-ICE).

Da es sich bei der Studie 214367 (COMET-ICE) um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-II/III-Studie handelt, entspricht diese der Evidenzstufe 1b. Diese Studie ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und deren Endpunkte.

An COVID-19 erkrankte Patienten sind vor allem durch Symptome einer leichten bis schweren Atemwegserkrankung beeinträchtigt. Zu den häufigsten Krankheitssymptomen eines leichten Krankheitsverlaufs zählen Fieber, Husten, Halsschmerzen oder Unwohlsein. Bei einer Verschlechterung kommen häufig Kurzatmigkeit oder Dyspnoe hinzu, was im schlimmsten Fall eine künstliche Beatmung erforderlich macht.

Das Ziel der Behandlung mit Sotrovimab war die Progression von COVID-19 zu verhindern. Es konnten zahlreiche positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte von Sotrovimab auf folgende patientenrelevante Morbiditäts-Endpunkte gezeigt werden: So konnte die Rate schwerer oder kritischer Verläufe von COVID-19 eindrücklich reduziert werden. Darüber hinaus wurde die Progressionsrate von COVID-19 sehr deutlich verringert. Weitere Aspekte, die dem Bereich Krankheitsprogression zugeordnet werden können, wurden im Vorfeld der Studie durch die folgenden 3 kritischen Ereignisse präspezifiziert: Besuch einer Notaufnahme, Hospitalisierung (>24 Stunden), Tod. Bei unterschiedlichen Operationalisierungen dieser Ereignisse zeigte sich ein konsistentes Bild zugunsten von Sotrovimab: Das Risiko für die kritischen Ereignisse wurde jeweils mindestens halbiert. Dieses positive Bild setzte sich bei weiteren Morbiditäts-Endpunkten zur Dauer der therapeutischen Maßnahmen im Zusammenhang mit der Krankheitsprogression – wie die Zeit auf der Intensivstation und die Dauer der Beatmung - fort. Insgesamt zeigte sich bei allen untersuchten Morbiditäts-Endpunkten ein konsistentes Bild über zahlreiche präspezifizierte Operationalisierungen hinweg, so dass die Ergebnisse als sehr robust eingeschätzt werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich in der Studie 214367 (COMET-ICE) sowohl im generischen Fragebogen SF-12 Hybrid als auch im krankheitsspezifischen Fragebogen FLU-PRO Plus positive, signifikante und relevante Effekte zugunsten von Sotrovimab. So wurde beim SF-12 Hybrid Summenwert für die physische Gesundheit (PCS) die Zeit bis zum Ansprechen signifikant verkürzt. Beim Summenwert für die psychische Gesundheit (MCS) kam es zu einer signifikanten Veränderung von Baseline zu Tag 29. Beim FLU-PRO Plus zeigten sich für den Gesamtscore signifikante Effekte zugunsten von Sotrovimab bei den folgenden Endpunkten: Zeit bis zum Ansprechen, Anhaltende (>48 Stunden) Symptomlinderung bis Tag 21, Zeit bis zur anhaltenden Symptomlinderung, Veränderung von Baseline zu Tag 21. Somit zeigen sich auch bei unterschiedlichen Operationalisierungen von Endpunkten zur allgemeinen sowie zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität konsistente und relevanten Effekte zugunsten von Sotrovimab.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 das gesamte Gesundheitssystem.

Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades, mit niedrigem Verzerrungspotenzial, beruht. Die durchgeführten Subgruppenanalysen bestätigen die Ergebnisse und liefern kein Hinweis auf relevante Effektmodifikationen.

Auf Basis der in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse ergibt sich in der Gesamtschau für die Anwendung von Sotrovimab zur Behandlung von 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, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur ZVT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß Fachinformation ist Sotrovimab indiziert 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), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.

Innerhalb des Anwendungsgebiets bestehen keine weiteren Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

COVID-19 ist eine Infektionskrankheit, die durch das SARS-CoV-2 verursacht wird und in der Regel leichte bis mittelschwere Atemwegserkrankungen hervorruft. Die Infektion kann jedoch zu einer schweren Erkrankung fortschreiten. Besonders Patienten mit Komorbiditäten und/oder mit einer verringerten Impfwirksamkeit haben im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf, welcher eine Hospitalisierung ggf. mit künstlicher Beatmung erforderlich machen kann. Hierfür besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an Therapien, die das Fortschreiten der Erkrankung im frühen Stadium verhindern.

Während zu Beginn der Pandemie vor allen Dingen supportive Therapiemaßnahmen zum Einsatz kamen, zeigt sich inzwischen eine Fokussierung auf therapeutische Optionen zur frühzeitigen Behandlung vulnerabler Patienten mit dem Ziel, schwere Krankheitsverläufe zu verhindern. Inzwischen wurde durch verschiedene Studien gezeigt, dass bei frühzeitigem Einsatz die Behandlung mit Virostatika oder neutralisierenden monoklonalen Antikörpern die Progression von COVID-19 verhindern kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die verschiedenen monoklonalen Antikörper, die zur Behandlung von COVID-19 entwickelt wurden oder sich in der Entwicklung befinden, unterscheiden sich in ihren Wirkmechanismen, da die Strukturen, an denen sie sich an das Spike-Protein anlagern, unterschiedlich sein können. Dies kann Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Behandlungen haben. Aufgrund neuer SARS-CoV-2-Varianten werden daher Therapien mit einer Bindungsstelle benötigt, die gegen neue Varianten ihre Wirksamkeit behalten.

Sotrovimab kann die Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 verhindern und lindert die Symptombelastung bei nicht-hospitalisierten Hochrisiko-Patienten mit COVID-19, indem es die Dauer und den Schweregrad der Symptome bereits in der ersten Woche reduziert. Im Unterschied zu anderen monoklonalen Antikörpern bindet Sotrovimab nicht an die Rezeptor-bindende Domäne, sondern die Rezeptor-bindende Region des Spike-Proteins. Diese Region mutiert nur selten, was eine Wirksamkeit bei zahlreichen Virusvarianten ermöglicht. Daher hat Sotrovimab das Potenzial über ein breites Spektrum von Varianten hinweg schwere Verläufe von COVID-19 zu verhindern und somit Krankenhäuser zu entlasten und Todesfälle zu vermeiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.	933.140 - 2.197.722

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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.	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.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	933.140 - 2.197.722
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.	3.118,63
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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.	Remdesivir (Veklury 100 mg)	Remdesivir ist angezeigt 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. 	3.284,40 – 6.021,40
				2.189,60
		Supportive Maßnahmen	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), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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