

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotrovimab (Xevudy)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2.....	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Von der FC-Domäne abhängige Wirkmechanismen von Sotrovimab 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ADCC	Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität
ADCP	Antikörper-abhängige, zelluläre Phagozytose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
CHO	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration
EM	Elektronenmikroskopie
FcRn	neonataler Fc-Rezeptor
GISAID	Global Initiative on Sharing All Influenza Data
GSK	GlaxoSmithKline
IgG	Immunglobulin G
KD	Equilibrium-Konstante
kg	Kilogramm
LS-Modifikation	M428L and N434S Aminosäureaustausch
MAK	Monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PZN	Pharmazentralnummer
RBD	rezeptorbindende Domäne
S309	Parentaler monoklonaler Antikörper zu VIR-7831
SARS	schweres akutes respiratorisches Syndrom
SARS-CoV	schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus
SB	B-Domäne der S1-Untereinheit
SPR	Oberflächen-Plasmon-Resonanz-Spektroskopie
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sotrovimab
Handelsname:	Xevudy
ATC-Code:	J06BD

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17147983	EU/1/21/1562/001	500 mg Sotrovimab zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 8 ml Durchstechflasche (62.5 mg/ml)	1 Durchstechflasche

Im April 2020 wurde eine Kollaboration zwischen Vir Biotechnology Inc. und GlaxoSmithKline (GSK) geschlossen, um Sotrovimab weiterzuentwickeln, zuzulassen und in Verkehr zu bringen. Im Rahmen dieser Zusammenarbeit ist Vir Biotechnology Inc. der Sponsor der klinischen Studien. GSK ist jedoch der Antragsteller und nachfolgend Eigentümer der Marktzulassung in allen Ländern, in denen eine Marktzulassung beantragt wird, einschließlich USA.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Sotrovimab (VIR-7831) handelt es sich um einen vollhumanen monoklonalen Immunglobulin G (IgG1kappa)-Antikörper (MAK) mit dualer Wirkung, hergestellt aus dem parentalen MAK S309, einem potenten neutralisierenden MAK, der an das Epitop der Spike-Rezeptor-Bindungsdomäne des SARS-CoV-2 bindet und die Fusion der viralen Hülle mit der Zellmembran hemmt (¹Pinto, et al., 2020). Eine LS-Modifikation (M428L and N434S Aminosäureaustausch) in der Fc-Domäne führt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit sowie zu einer verbesserten Verbreitung des MAK in der respiratorischen Mukosa (²Ko, et al., 2014;³Zalevsky, et al., 2010;⁴Gaudinski, et al., 2018;⁵Hope, 2019), wodurch eine weniger häufige Dosierung ermöglicht wird. Da die Mukosa der bevorzugte Eintrittsort für das SARS-CoV-2 ist und sich COVID-19 in der Regel hier entwickelt, bewirkt die LS-Modifikation des MAK durch eine Vermehrung von IgG in der respiratorischen Mukosa einen Vorteil bei der Behandlung, aber auch bei der Prävention einer möglichen Progression der Erkrankung.

Der Antikörper wird in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) produziert. Die Aminosäuresequenz der die Komplementarität bestimmenden Regionen von Sotrovimab (ursprünglich VIR-7831) ist identisch mit dem parentalen Molekül S309, mit Ausnahme einer Aminosäure-Modifikation (N55Q), die eingeführt wurde, um die Entwicklung des Antikörpers zu erleichtern (⁶Vir, 2020).

Vir Biotechnology Inc. hat eine Methode für die Klonierung von B-Zellen entwickelt, die eine Identifikation seltener, vollständig humaner monoklonaler Antikörper von Patienten¹ ermöglicht. Diese MAKs werden hinsichtlich ihres Neutralisierungspotentials, ihrer Anwendungsbreite, ihrer Affinität und ihrer immunmodulierenden Wirkung untersucht. Sie können dann weiter optimiert werden, um ihr therapeutisches Potential zu verstärken (⁶Vir, 2020).

Das Spike-Glykoprotein von SARS-CoV-2, dem Auslöser des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS), ist ein Trimer und enthält zwei funktionelle Untereinheiten: Die S1-Untereinheit (aufgeteilt in A-, B-, C- und D-Domänen) ist verantwortlich für die Bindung an die Rezeptoren der Wirtszellen; die S2-Untereinheit fördert die Fusion der viralen Membran mit der Zellmembran der Wirtszelle (⁷Elshabrawy, 2020;⁸Hoffmann, et al., 2020). Die B-Domäne der S1-Untereinheit (SB) ist die Rezeptorbindende Domäne (RBD) des S-Glykoproteins, und bindet mit hoher Affinität an den Rezeptor für das Angiotensin-konvertierende Enzym ACE-2, welches Vasokonstriktion, Blutdruck und die durch Entzündungen ausgelöste Zytokin-Kaskade reguliert (⁹Zhang, et al., 2021).

Da die Spike-Rezeptor-Bindungsdomäne von SARS-CoV-2 notwendig für den Eintritt der Viren in die gesunden Wirtszellen ist, stellt diese Region ein primäres Ziel für neutralisierende Antikörper dar (⁷Elshabrawy, 2020;⁸Hoffmann, et al., 2020). Sotrovimab hemmt die Bindung des Virus an die Wirtszellen und verhindert somit in einem sehr frühen Stadium die Virusreplikation.

In nicht-klinischen, pharmakokinetischen Studien konnte gezeigt werden, dass Sotrovimab an das rekombinante SARS-CoV-2-Spike-Monomerprotein mit einem EC₅₀ Wert (mittlere effektive Konzentration) von 20,40 ng/ml bindet, wie mittels ELISA gemessen. Zusätzlich zeigt Sotrovimab eine hochaffine Bindung an die rekombinante rezeptorbindende Domäne (RBD) des Spikeproteins mit einer Equilibrium-Konstante (KD) von 0,21 nM, gemessen mittels Oberflächen-Plasmon-Resonanz (SPR). Mittels Durchflusszytometrie konnte auch eine wirkungsvolle Bindung an das auf Oberflächen exprimierte SARS-CoV-2-Spike-Trimer nachgewiesen werden. In denselben Studien konnte die Bindung von Sotrovimab an alle SARS-CoV-2-Spikeprotein-Varianten gezeigt werden und damit eine Neutralisation des SARS-CoV-2 *in vitro* mit einem EC₅₀ Wert von 100,1 ng/ml (⁶Vir, 2020, Abschnitt 4.1.1.1, 4.1.1.2 und Studie PC-7831-0105).

Da die Ausbreitung des Virus aufgrund der vorhandenen Polymorphismen auch in Zukunft eine wesentliche Rolle beim Infektionsgeschehen spielen wird, sammelt die Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAI) Sequenzen, die jedoch nur ca. 1,1% aller Infektionen ausmachen und aus vier Ländern stammen: Deutschland, USA, Großbritannien und Dänemark.

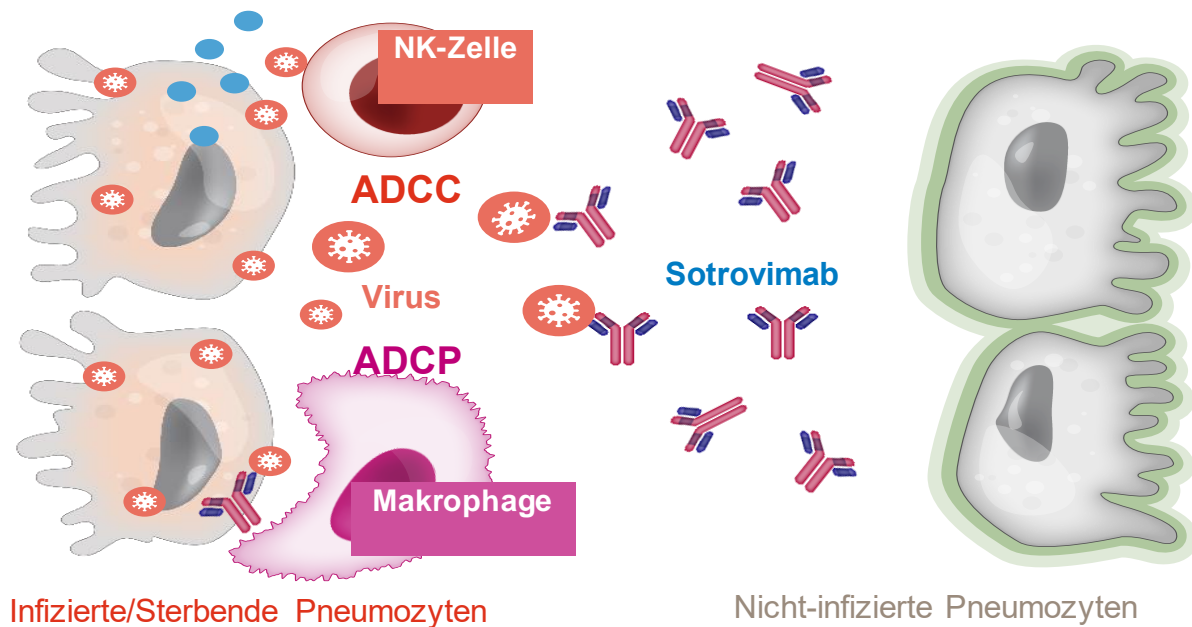
¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich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

Die Polymorphismen im Spikeprotein wurden anhand von Sequenzen in der GISAID-Datenbank identifiziert. Insgesamt zeigten nur 35 Aminosäuren in den Spike-Sequenzen eine Konservierung von <99,90%. Die Variante D614G ist in den derzeit zirkulierenden Virusstämmen besonders stark verbreitet und wurde in 85,58% der zirkulierenden SARS-CoV-2-Sequenzen in der GISAID Datenbank erfasst (PC-7832-0111). Alle anderen getesteten Polymorphismen waren weit weniger verbreitet (<1,5%). Insgesamt wurden 37 Spikeproteine mit 35 einzigartigen Aminosäure-Polymorphismen untersucht. Alle Varianten wurden im Zusammenhang mit anderen Polymorphismen bewertet, die in derselben Spike-Sequenz auftraten, wie anhand der verfügbaren GISAID-Sequenzen ermittelt (¹⁰GISAID, 2022).

Sotrovimab zeigte eine Bindung an alle untersuchten SARS-CoV-2-Spikeprotein-Varianten. Dabei ist bemerkenswert, dass Sotrovimab an die einzelne Variante D614G und an Haplotypen bindet, die D614G enthalten, was darauf hindeutet, dass die weit verbreitete D614G-Variante keinen Einfluss auf die VIR-7831-Bindung in vitro hat (6Vir, 2020, S.21;10GISAID, 2022).

ACE-2 ist ein wichtiger Rezeptor, der sowohl von SARS-CoV-2 als auch von SARS-CoV zum Eintritt in die Wirtszelle genutzt wird (8Hoffmann, et al., 2020). ACE-2 wird auf der Zellmembran der meisten Organe und Gewebe exprimiert, darunter in Lunge, Herz, Nieren, Gehirn, Darm und den Endothelzellen. Dies ist vermutlich ursächlich für die schnelle Infektion und den Befall unterschiedlicher Gewebetypen und Organe durch SARS-CoV-2 beim Menschen (⁹Zhang, et al., 2021). Eine Untersuchung der Kryo-Elektronenmikroskopie (EM)-Struktur des parentalen MAKs S309 zeigt, dass die Fab-Domäne des Antikörpers ein Proteoglycan-Epitop der S2- Untereinheit des SARS-CoV-2-Spikeproteins angreift, das sich von der ACE-2-Rezeptorbindungsstelle unterscheidet. Es gibt daher keinen Wettbewerb zwischen MAK S309 und ACE-2 um die Bindung an das SARS-CoV-2 Spikeprotein (¹Pinto, et al., 2020). Die aus der Kryo-EM-Strukturanalyse gewonnenen Daten erklären auch die Kreuzreaktivität von MAK S309 bezogen auf SARS-CoV-2 und SARS-CoV, da 17 von 22 Epitopresten hochkonserviert sind. (¹Pinto, et al., 2020). Darüber hinaus könnte die beobachtete Kreuzreaktivität zu einer kreuzprotektiven Wirkung und breitem Schutz gegenüber verschiedenen Coronaviren (CoVs) und zu einer geringeren Resistenzentwicklung führen.

Zudem zeigt Sotrovimab weitere Wirkmechanismen, die von der Fc-Domäne des Antikörpers abhängen: Hierzu gehört die durch natürliche Killerzellen (NK)-Zellen und andere Leukozyten vermittelte, antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), die zur Viruskontrolle bei mit SARS-CoV-2-infizierten Patienten beitragen kann (¹Pinto, et al., 2020). Hierzu leistet des Weiteren die Antikörper-abhängige, zelluläre Phagozytose (ADCP) durch Zerstörung der Viren und der infizierten Zellen einen entscheidenden Beitrag. Vermittelt wird die ADCP durch Makrophagen oder dendritische Zellen, die Untergruppen von Phagozyten darstellen. Die Präsentation des viralen Antigens, die ebenfalls durch phagozytische Zellen erfolgt, stimuliert letztlich noch die T-Zell-vermittelte Immunantwort (¹Pinto, et al., 2020;⁹Zhang, et al., 2021). Vergleiche hierzu auch die folgende Abbildung (Abbildung 2-1):



Neutralisierende Aktivität und Wirkmechanismus des Antikörpers

Abbildung 2-1: Von der FC-Domäne abhängige Wirkmechanismen von Sotrovimab

NK-Zellen und andere Leukozyten (Makrophagen, Neutrophile, Eosinophile) interagieren mit der Fc-Domäne des an der Zielzelle gebundenen Antikörpers über $Fc\gamma$ -Rezeptoren, wie CD16 oder CD32. Nach erfolgter Bindung schüttet die NK-Zelle Interferon- γ und andere zytotoxische Proteine (z.B. Perforin, Granzyme) aus, welche zu einer Lyse der Zielzelle führen bzw. ihre Apoptose auslösen (¹¹Junker, et al., 2020).

Der IgG1-Antikörper Sotrovimab enthält eine modifizierte Fc-Domäne (LS-Modifikation: M428L und N434S Aminosäuren-Austausch), die sowohl die Bioverfügbarkeit in der Schleimhaut der Atemwege verbessern als auch die Halbwertszeit des Antikörpers verlängern soll, wodurch eine flexible Dosierung und ein verbesserter Schutz ermöglicht werden (²Ko, et al., 2014;⁴Gaudinski, et al., 2018)). Es wird erwartet, dass die LS-Modifikation zu einem erhöhten Sotrovimab-Spiegel in der Schleimhaut der Atemwege führt, die eine Hauptangriffsstelle bei einer SARS-CoV-2-Infektion darstellt.

Mutationen der konstanten (Fc) Region eines MAK können vorgenommen werden, um die Halbwertszeit seiner Zirkulation zu verändern, indem man die beim IgG natürlicherweise auftretenden homöostatischen Eigenschaften des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) nutzt. Wenn IgG im Serum der Endozytose durch zirkulierende endotheliale Zellen unterliegt, fördert der niedrige pH der endosomalen Umgebung die Bindung zwischen der Fc-Region von IgG und FcRn. Bei einem physiologischen pH wird gebundenes IgG durch einen endosomalen Recycling-Mechanismus wieder ins Serum freigesetzt, wohingegen ungebundenes IgG innerhalb der Zelle degradiert wird. Die Halbwertszeit im Serum ist daher ausschlaggebend für

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

den Grad der Bindung zwischen IgG und FcRn. Wenn man also einen Antikörper mit einer längeren Halbwertszeit herstellt, kann eine stärkere Bindungsaffinität an FcRn erreicht werden, durch den Austausch von Aminosäuren an der FcRn Bindestelle des Antikörpers, wie die hier vorliegende gut charakterisierte LS-Modifikation (M428L und N435S). Änderungen spezifischer Aminosäuren der Fc-Region des Antikörpers erhöhen also die Bindungsaffinität an FcRn (²Ko, et al., 2014;³Zalevsky, et al., 2010;⁴Gaudinski, et al., 2018).

Dabei ist es wichtig, dass die LS-Mutationen die Bindung an FcγRs oder Komplement nicht beeinflussen und somit die Fc-vermittelte Wirkung nicht beeinträchtigt wird. In der Arbeit von Ko et al. konnte gezeigt werden, dass die Modifikationen keine Schwächung der Antigen-Erkennung oder -Neutralisation sowie der Komplement-abhängigen Zytotoxizität mit sich bringen (²Ko, et al., 2014).

Die normale Serum-Halbwertszeit von Immunglobulin G (IgG) beträgt etwa 21 Tage und wird durch die Aufrechterhaltung eines Gleichgewichts von FcRn-vermittelter Endozytose und Recycling gegenüber endosomalem Abbau reguliert. Eine Einschätzung der Halbwertszeit von Sotrovimab wurde auf der Basis präklinischer PK-Daten aus einer Studie an Cynomolgus-Affen vorgenommen (IB Sotrovimab, Studie PK-7831-0115) und ergibt für Sotrovimab eine Halbwertszeit von 49 Tagen.

Wirksamkeit von Sotrovimab gegenüber SARS-CoV-2-Mutationen

Die klinische Entwicklung von Sotrovimab beinhaltete auch Mutationsanalysen, bei deren Betrachtung allerdings die Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt der Erfassung und Auswertung und der aktuellen Situation berücksichtigt werden sollten: COMET-ICE wurde in der frühen Phase der Pandemie durchgeführt, als Infektionen vorwiegend durch den Wildtypen des Virus ausgelöst wurden. Nichtsdestotrotz wurden bereits im Rahmen dieser Studie Daten zu Varianten erhoben: Bei 338 Patienten im Sotrovimab-Arm wurde bei Studienbeginn eine Virussequenzierung mit Nachweis folgender Virusvarianten durchgeführt: Alpha (B.1.1.7): 10,4%; Epsilon (B.1.427/B.1.429): 4,7%; Gamma (P.1): 2,7%; Iota (B.1.526): 1,2%; Zeta (P.2): 1,8%; B.1.1.519: 1,5%. Der Nachweis einer VOC oder VOI oder einzelner relevanter Aminosäure-Substitutionen (L452R, S477N, E484K, S494P, or N501Y) war nicht mit Krankheitsprogression korreliert (¹²Subramanian, et al., 2022). Weitere klinische Informationen zur Wirksamkeit von Sotrovimab gegenüber Virusvarianten entstammen der Studie COMET-TAIL, die die Nicht-Unterlegenheit einer intramuskulären Gabe von Sotrovimab im Vergleich zur intravenösen Verabreichung nachwies. Der Einschluss von Patienten erfolgte zwischen Juni und August 2021 während einer Infektionswelle mit der Delta-Variante. Interessant ist zudem, dass 30 der 761 Patienten in beiden Armen mindestens eine Impfung gegen COVID-19 erhalten hatten. Die Studie erreichte den primären Endpunkt (¹³Shapiro, et al., 2022). Aktuell befinden wir uns möglicherweise am Übergang in eine endemische Situation mit Omikron (Subtyp BA.2) als aktuell dominierender Variante (¹⁴RKI, 2022). Auf Grund der raschen Entwicklung der Pandemie ist eine zeitliche Verzögerung bis zum Vorliegen klinischer Evidenz nicht vermeidbar, so dass auch in-vitro Daten Berücksichtigung finden sollten: Aktuelle in-vitro Daten aus Pseudo- und Lebendvirusuntersuchungen zeigen eine erhaltene Wirksamkeit von Sotrovimab gegenüber

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

einer Vielzahl von Virusvarianten, unter anderem der Omikron-Subvariante BA.1; lediglich bei BA.2 liegt eine etwas reduzierte Wirksamkeit vor (¹⁵Cathcart, et al., 2022). Inwieweit die Ergebnisse solcher Neutralisationsassays die klinische Wirksamkeit von Sotrovimab möglicherweise unterschätzen, war die Fragestellung in einer in-vitro Studie am Mausmodell. Diese zeigte, dass - vermutlich auf Grund der erhaltenen Effektorfunktionen von Sotrovimab – Veränderungen der Neutralisationskapazität keinen linearen Zusammenhang mit der Viruskonzentration im Lungengewebe aufwiesen, was bei mit BA.2-infizierten Mäusen zu einer signifikanten Schutzwirkung im Bereich der Lunge führte (¹⁶Case, et al., 2022).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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).	nein	17.12.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Sotrovimab (Xevudy) entnommen (¹⁷GSK, 2022).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebiets wurden der Fachinformation von Sotrovimab (Xevudy) entnommen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Xevudy wurden ebenfalls der Fachinformation sowie entsprechender Fachliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. 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.
2. Ko S-Y; Pegu A; Rudicell RS; Yang Z-y; Joyce MG; Chen X, et al. Enhanced neonatal Fc receptor function improves protection against primate SHIV infection. *Nature*. 2014; 514(7524): 642-5.
3. Zalevsky J; Chamberlain AK; Horton HM; Karki S; Leung IW; Sproule TJ, et al. Enhanced antibody half-life improves in vivo activity. *Nature biotechnology*. 2010; 28(2): 157-9.
4. Gaudinski MR; Coates EE; Houser KV; Chen GL; Yamshchikov G; Saunders JG, et al. Safety and pharmacokinetics of the Fc-modified HIV-1 human monoclonal antibody VRC01LS: A Phase 1 open-label clinical trial in healthy adults. *PLoS medicine*. 2018; 15(1): e1002493.
5. Hope T. Multiscale imaging of Therapeutic Antibody Distribution and Localization 2019 31.03.2022. Available from: https://www.iasociety.org/Web/WebContent/File/HIV_Cure_Forum_2019/Session5/FT5-2Hope.pdf.
6. Vir, Vir Biotechnology, Inc. Investigator's Brochure VIR-7831 - Treatment and Prevention of Covid-19. 2020 18.11.2020.
7. Elshabrawy HA. SARS-CoV-2: an update on potential antivirals in light of SARS-CoV antiviral drug discoveries. *Vaccines*. 2020; 8(2): 335.
8. Hoffmann M; Kleine-Weber H; Schroeder S; Krüger N; Herrler T; Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*. 2020; 181(2): 271-80. e8.
9. Zhang Q; Xiang R; Huo S; Zhou Y; Jiang S; Wang Q, et al. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021; 6(1): 1-19.

10. GISAID, Global Initiative on Sharing All Influenza Data GISAID - Homepage 2022 [updated 2022; cited 2021 10.07.]. Available from: <https://www.gisaid.org/>.
11. Junker F; Gordon J; Qureshi O. Fc gamma receptors and their role in antigen uptake, presentation, and t cell activation. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 1393.
12. Subramanian S; Schnell G; di Iulio J; Gupta AK; Shapiro AE; Sarkis EH, et al. Resistance Analysis in the COMET-ICE Study: Sotrovimab Treatment in Participants With Mild-to-Moderate COVID-19 2022 02.05.2022. Available from: <https://presentations.gsk.com/posters/2242/>.
13. Shapiro AE; Sarkis E; Acloque J; Gonzalez-Rojas Y; Hussain RR; Juarez E, et al. Intramuscular sotrovimab is non-inferior to intravenous sotrovimab for COVID-19 (Oral Abstract Session, CROI Virtual Conference, Denver, USA). 2022 15.02.2022.
14. RKI, Robert Koch Insitut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 2022 04.04.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-31.pdf?__blob=publicationFile.
15. Cathcart AL; Havenar-Daughton C; Lempp FA; Ma D; Schmid MA; Agostini ML, et al. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2022.
16. 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.
17. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Xevudy 500mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 06.05.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023579>.