

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)*

AstraZeneca GmbH

### Modul 3 A

*Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 14.10.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Leitsymptome der SARS-CoV-2 Infektionen mit der Delta-Variante gemäß RKI .....	18
Tabelle 3-2: Zur Behandlung einer SARS-CoV-2 Infektion zugelassene monoklonale Antikörper .....	27
Tabelle 3-3: Kriterien zur Klassifizierung des Krankheitsrisikos im Zuge der Auswertung der GEDA-Studie (verkürzte Darstellung).....	39
Tabelle 3-4: Kennzahlen zur Epidemiologie von COVID-19 im Anwendungsgebiet.....	41
Tabelle 3-5: Annahme zur künftigen Entwicklung des Infektionsgeschehens mit SARS-CoV-2 in Deutschland über einen Zeitraum von fünf Jahren .....	44
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	44
Tabelle 3-7: Zusammenfassende Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet .....	47
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patienten (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	70
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patienten).....	71
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	72
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosis.....	77
Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen .....	82
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahme zur Risikominimierung .....	84
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	86

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Klinische Verläufe einer SARS-CoV-2 Infektion .....	16
Abbildung 3-2: WHO <i>Clinical Progression Scale</i> .....	24
Abbildung 3-3: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere .....	25
Abbildung 3-4: Anzahl der an das RKI übermittelten SARS-CoV-2 Infektionen nach Woche des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach Meldewoche (dargestellt pro 100.000 Einwohner).....	34
Abbildung 3-5: Anteile der besorgniserregenden Virusvarianten (VOC) und Varianten von Interesse (VOI).....	36
Abbildung 3-6: Prozentuale Anteile der VOC (inkl. der jeweiligen Sublinien) mit einem Anteil von jemals >1 % im abgebildeten Zeitraum. Quelle: (125).....	37
Abbildung 3-7: Darstellung der 7-Tage-Inzidenz der SARS-CoV-2 Infektionen in Deutschland nach Altersgruppe und Meldewoche.....	38
Abbildung 3-8: Darstellung der Anzahl der neu hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppen ab MW 31/2021 .....	40

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE-2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (Angiotensin-converting Enzyme 2)
ARDS	Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019)
CPAP	Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck
CRP	C-reaktives Protein
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (European Centre for Disease Prevention and Control)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EEA	Europäischer Wirtschaftsraum (European Economic Area)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgG	Immunglobulin
IL	Interleukin
i. m.	Intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
KW	Kalenderwoche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MedBVS	Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MwSt	Mehrwertsteuer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	Nicht-invasive Beatmung
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ Natriuretisches Peptid
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PHEIC	Gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite (Public Health Emergency of International Concern)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SARS	Schweres akutes respiratorisches Syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (Systemic Inflammatory Response-Syndrom)
S-Protein	Spike-Protein
STIKO	Ständige Impfkommission
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen
VK	Verkaufspreis
VOC	Besorgniserregende Virusvarianten (Variants of Concern)
VOI	Varianten von Interesse (Variants of Interest)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die Wirkstoffkombination EVUSHELD® besteht aus den separat, als aufeinanderfolgende intramuskuläre (i. m.) Injektionen zu verabreichenden monoklonalen Antikörpern Tixagevimab (AZD8895) und Cilgavimab (AZD1061) und wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) bei Erwachsenen und

Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht (1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird für das vorliegende Anwendungsgebiet „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ benannt.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Zuge des Beratungsgesprächs beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 11.08.2021 (Vorgangsnummer 2021-B-176) wurde seitens der Geschäftsstelle die Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT im Anwendungsgebiet *„Erwachsene mit leichter bis moderater, symptomatischer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19), die aufgrund von COVID-19 noch nicht hospitalisiert werden müssen“* festgelegt (2). Dieser Festlegung wird durch AstraZeneca gefolgt.

Im Rahmen der Zulassung hat sich der Wortlaut der Population im Anwendungsgebiet wie folgt geändert: *„Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht“* (1). AstraZeneca erachtet die vom G-BA genannte zVT auch für das vorliegende Anwendungsgebiet als relevant. Dies wird wie folgt begründet:

Gemäß der S2e-Leitlinie „SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte“ sowie der S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ können Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet neben einer symptomatischen Behandlung mittlerweile eine Therapie mit verschiedenen, nur zum Teil bereits zugelassenen, monoklonalen Antikörpern oder antiviralen Mitteln erhalten. Derzeit werden zur Therapie in der frühen Phase der Erkrankung für die antiviralen Substanzen Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir offene Empfehlungen ausgesprochen (3, 4). Zudem sind die monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen (5, 6). Für diese in Deutschland zum Zeitpunkt der Aktualisierung der Leitlinie zugelassenen *Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2)* neutralisierenden monoklonalen Antikörpern im vorliegenden Anwendungsgebiet, spricht die S3-Leitlinie wegen

deren verminderter Wirksamkeit gegenüber den aktuell dominierenden SARS-CoV-2 Varianten, keine Empfehlung aus (3, 4). Die Guideline der *World Health Organization* (WHO) spricht sogar eine starke Empfehlung gegen Sotrovimab und Casirivimab/Imdevimab aus (7). Laut der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wird ein überwiegender Anteil der Erwachsenen mit leichter bis moderater, symptomatischer COVID-19 nicht hospitalisiert und kann in häuslicher Isolation betreut werden. Insbesondere für junge und grundsätzlich gesunde Menschen mit SARS-CoV-2 Infektion sieht die Leitlinie der DEGAM lediglich supportive Maßnahmen vor (4).

Die derzeit gültigen Leitlinien sprechen aufgrund der Neuartigkeit der COVID-19 und der sehr dynamischen Entwicklung der Kenntnisse zum Krankheitsgeschehen und des Auftretens neuer Virusvarianten, der therapeutischen Interventionen und der Studienlage, Therapieempfehlungen nur teilweise entsprechend den Kriterien evidenzbasierter Medizin aus (3, 4). Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) macht in seinen Nutzenbewertungen zu Sotrovimab, Casirivimab/Imdevimab und Nirmatrelvir/Ritonavir (8-10) darauf aufmerksam, dass es sich bei den Empfehlungen zu spezifischen monoklonalen Antikörpern und antiviralen Substanzen für die Frühphase der COVID-19, welche in den Leitlinien Erwähnung finden, lediglich um schwache bzw. offene Empfehlungen für spezielle Risikogruppen handelt. Ebenso weist der G-BA im Rahmen der Bewertungsverfahren zu Remdesivir und Casirivimab/Imdevimab darauf hin, dass die klinische Bedeutung einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern und antiviralen Substanzen aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht beurteilbar sei (11, 12).

Zudem stellt eine Behandlung mit den zugelassenen Arzneimitteln im ambulanten Bereich noch keinen Therapiestandard in Deutschland dar und die Behandlung der COVID-19 orientiert sich vorwiegend an der klinischen Ausprägung (mild, schwer) mit den vorwiegenden Symptomen. Auf Basis des Beratungsgesprächs vom 11.08.2021, den aktuellen Empfehlungen der deutschen Leitlinien sowie den zurückliegenden Beschlüssen des G-BA, wird eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT im Anwendungsgebiet gesehen (2-4, 11).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die aktuelle Fachinformation zu EVUSHELD® (1) sowie weiteren Fachinformationen, die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch (2) und Angaben aus aktuellen Leitlinien und Nutzenbewertungen herangezogen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: September 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 20201-B-176. AZD7442 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer COVID-19. 2021.
3. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 12. September 2022. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LG1\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2022-09\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf). [Zugriff am: 15.09.2022]
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, Stand: 04. Februar 2022. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-054l\\_S2e\\_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte\\_2022-02\\_2.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf). [Zugriff am: 09.09.2022]
5. Roche Registration GmbH. Fachinformation Ronapreve 300® mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: März 2022.
6. European Medicines Agency (EMA). EPAR - product information Regkirona (Regdanvimab), Stand 21.07.2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_de.pdf). [Zugriff am: 01.09.2022]
7. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. Stand 16. September 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/362843/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5-eng.pdf>. [Zugriff am: 10.10.2022]

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1389, Casirivimab/Imdevimab (Postexpositionsprophylaxe von COVID-19) 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5669/2022-04-15\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Casirivimab\\_Imdevimab\\_D-809.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5669/2022-04-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Casirivimab_Imdevimab_D-809.pdf). [Zugriff am: 21.09.2022]
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1404, Sotrovimab (COVID-19). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5784/2022-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Sotrovimab\\_D-817.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5784/2022-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sotrovimab_D-817.pdf). [Zugriff am: 21.09.2022]
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1429, Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5860/2022-07-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nirmatrelvir-Ritonavir\\_D-835.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5860/2022-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nirmatrelvir-Ritonavir_D-835.pdf). [Zugriff am: 07.10.2022]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8641/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Remdesivir\\_D-789\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8641/2022-07-07_AM-RL-XII_Remdesivir_D-789_TrG.pdf). [Zugriff am: 19.09.2022]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Casirivimab/Imdevimab (COVID-19,  $\geq 12$  Jahre). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8875/2022-10-06\\_AM-RL-XII\\_Casirivimab-Imdevimab\\_D-810\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8875/2022-10-06_AM-RL-XII_Casirivimab-Imdevimab_D-810_TrG.pdf). [Zugriff am: 11.10.2022]

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Unter den Säugetieren, in denen sie meist nur milde Infektionen der Atemwege oder des Darms verursachen, sind Coronaviren (CoV) weit verbreitet (1-4). Bis ins Jahr 2002 wurden CoV als Pathogene des Menschen nur eine geringe Bedeutung zugewiesen. Im Jahr 2003 konnte jedoch ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Ausbruch des schweren akuten respiratorischen Syndroms (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) und einer neuen CoV-Spezies (SARS-CoV) hergestellt werden (1, 5, 6). Auch bei dem Ausbruch des Middle East Respiratory Syndrome MERS im Jahr 2012 ließ sich ein kausaler Zusammenhang zu einer neuen CoV-Spezies (MERS-CoV) nachweisen (7).

Seit Ende 2019 zirkuliert eine neue CoV-Spezies weltweit pandemisch, die SARS-CoV-2 (3, 8-12). Die COVID-19 ist die klinische Manifestation einer Infektion mit SARS-CoV-2, womit die SARS-CoV-2 Spezies nun zu den insgesamt sieben bekannten humanpathogenen CoV-Spezies zählt (9, 13-15). Leitsymptome einer SARS-CoV-2 Infektion, die einzeln oder in Kombination auftreten können, sind häufig Fieber, Husten (mit oder ohne Auswurf), Schnupfen, Atemnot, starker Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Geruchs- und Geschmackseinschränkungen, aber auch Kopf- und Gliederschmerzen, Diarrhoe, abdominelle Beschwerden oder Halsschmerzen (16). Jedoch können sich die beobachteten Symptome und deren Ausprägung patientenindividuell und je nach Schwere des Verlaufs sowie auslösender Virusvariante unterschiedlich präsentieren. Die Schwere einer SARS-CoV-2 Infektion und somit deren klinische Manifestation wird hierbei durch die *Clinical Progression Scale* der Weltgesundheitsorganisation WHO definiert (siehe Abbildung 3-2).

Aufgrund des sehr dynamischen Ausbruchsgeschehens der Infektion sowie der Schwere der Krankheitsverläufe und deren Häufigkeit wurde am 30.01.2020 eine gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite (*Public Health Emergency of International Concern*, PHEIC) durch das *Emergency Committee* der WHO ausgerufen. Am 11.03.2020 wurde die durch eine SARS-CoV-2 Infektion verursachte COVID-19 zur Pandemie erklärt (17).

Seit 2019 hat das SARS-CoV-2 weltweit zum derzeitigen Stand mehr als 600 Millionen Menschen infiziert und über 6,4 Millionen Todesfälle verursacht (Stand: 02.09.2022) (18). Allein für Deutschland geht das Robert-Koch-Institut (RKI) derzeit von fast 34 Mio. bestätigten

Infektionen insgesamt, darunter ca. 708.000 aktive Fälle und mehr als 147.000 mit SARS-CoV-2 assoziierten Todesfällen aus (19).

Anfang des Jahres 2022 war die allgemeine epidemiologische Lage in den Staaten der Europäischen Union (EU) und dem Europäischen Wirtschaftsraum (*European Economic Area*, EEA) geprägt von einem steilen Anstieg der Infektionszahlen, maßgeblich durch das Auftreten neuer Varianten, und wurde allgemein als besorgniserregend bzw. sehr besorgniserregend eingestuft.

Die fragile Lage wurde insbesondere durch das Auftreten und die schnelle Verbreitung besorgniserregender SARS-CoV-2 Virusvarianten (*variants of concern*, VOC) beeinflusst (20-22). Diese Varianten unterscheiden sich in ihren Erregereigenschaften, insbesondere bezüglich der Übertragbarkeit, der Virulenz und der Suszeptibilität gegenüber der Immunantwort des Wirtes, stark vom eigentlichen SARS-CoV-2 Wildtyp. Die derzeit wichtigsten SARS-CoV-2 Virusvarianten umfassen Alpha (B.1.1.7; Q Linien), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2; AY Linien) und Omikron (B.1.1.529, BA Linien) (23). Am 26.11.2021 klassifizierten die WHO und das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) die SARS-CoV-2 Variante Omikron der Abstammung B.1.1.529 als VOC, charakterisiert durch die Fähigkeit, eine Immunantwort zu umgehen, sowie durch eine potenziell erhöhte Übertragbarkeit (24).

Seit Ende 2021 wurde zunächst ein kontinuierlicher, globaler Anstieg der COVID-19 verursacht durch die Omikron-Variante BA.1 beobachtet, welche so innerhalb weniger Wochen die Delta-Variante verdrängte (25). Seit Kalenderwoche (KW) 21/2022 zeigt sich eine starke Zunahme des Anteils der Omikron-Sublinie BA.5, die derzeit dominant in Deutschland ist. Ihr Anteil liegt in KW 38/2022 bei knapp 97% (26). Zu Übertragung, Ansteckung, Schweregrad von Erkrankungen und Auswirkungen auf die Immunabwehr gibt es derzeit noch Unsicherheiten. Jedoch war zeitgleich mit der starken Verbreitung der Omikron-Sublinien seit KW 21/2022 auch ein Wiederanstieg der Infektionszahlen zu beobachten – auch bei bereits Genesenen. Neue Untersuchungen zeigen in diesem Zusammenhang, dass die bei einer SARS-CoV-2 Infektion gebildeten Antikörper nur teilweise gegen die neuen Omikron-Sublinien wirken. Demnach konnten Antikörper von ungeimpften Personen, die sich im Frühjahr mit den Omikron-Sublinien BA.1 oder BA.2 infiziert hatten, BA.4 und BA.5 kaum neutralisieren (27).

In Abhängigkeit von der SARS-CoV-2 Variante, die zur Infektion führte, kann der Verlauf der Erkrankung variieren, wobei dies auch abhängig von Alter und Impfstatus ist (28, 29). Zur Mortalität und Morbidität durch Omikron liegen nach wie vor nur begrenzt Daten vor, wobei sich deutlich reduzierte Todesraten (*case-fatality rates*) und weniger Hospitalisierungen, auch in Risikogruppen, zeigen (30). Neben Hinweisen auf milde Verläufe unter Omikron im Vergleich zu früheren Varianten gibt es aber auch Anhaltspunkte für verstärkt auftretende Reinfektionen mit den unterschiedlichen Omikron-Sublinien (31).

Basierend auf den vorliegenden Daten schätzt das RKI die derzeitige Gefährdung durch COVID-19 für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland insgesamt als hoch ein (32).

Bei Populationen mit hoher Immunität durch Impfungen – insbesondere für Personen mit Auffrischungsimpfung – oder durch eine durchlaufende Infektion kann auch bei Dominanz der Omikron-Variante weiterhin von einem guten Schutz gegenüber einer schweren COVID-19 ausgegangen werden (33). Geimpfte Patient:innen mit immunsuppressiver Therapie, immunsupprimierender Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter ( $\geq 80$  Jahren) erreichen dagegen gegebenenfalls keinen ausreichenden Immunschutz, weshalb diese weiterhin ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Darüber hinaus zählen hierzu Patient:innen, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder  $\geq 60$  Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen (34-36).

Das oberste Ziel von Prophylaxe- und Therapieoptionen ist es, die nach wie vor sehr hohen Infektionszahlen dauerhaft zu senken bzw. schwere Erkrankungen und Todesfälle zu vermeiden. Ein weiteres priorisiertes Ziel ist die Vermeidung von Langzeitfolgen, die auch nach milden Krankheitsverläufen auftreten können und deren langfristige Auswirkungen bisher noch nicht vollständig geklärt sind. Als übergeordnete Strategie im Umgang mit der Pandemie wird in der aktualisierten S2e-Leitlinie der DEGAM die Immunisierung der Bevölkerung durch Impfung genannt (16, 37, 38). Mit der Immunisierung der Gesamtbevölkerung wurde in vielen Staaten zum Jahreswechsel 2020/2021 begonnen.

Nach aktuellem Stand ist bereits ein substanzieller Anteil der deutschen Bevölkerung gegen SARS-CoV-2 geimpft (Stand: 01.09.2022). Derzeit geht man von 77,9% Personen mit mindestens einfachem Impfschutz, 76,3% Personen mit mindestens zwei Impfungen (Grundimmunisierung) sowie 62,0% Personen mit drei Impfungen (Grundimmunisierung+1 Auffrischungsimpfung) aus. 8,7% der Bevölkerung haben bereits zwei Auffrischungsimpfungen erhalten ((39), siehe auch Abschnitt 3.2.3).

### **Infektionswege für SARS-CoV-2**

Die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel (virustragende Tröpfchen oder Aerosole), erzeugt durch Atmen, Sprechen, Husten und Niesen, ist der Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 (40-42). Grundsätzlich definieren die Luftbewegung des Aufenthaltsortes (geschlossener kleiner Raum vs. draußen), die Temperatur, die Luftfeuchtigkeit sowie die physikalischen Eigenschaften der virustragenden Partikel das Infektionsrisiko (38). Als eine Konsequenz ist das Infektionsrisiko durch die respiratorische Aufnahme virustragender Partikel im Umkreis von 1 bis 2 m um eine infektiöse Person stark erhöht (42). Durch eine regelmäßig hohe Frischluftzufuhr in geschlossenen Räumen kann die Aerosolkonzentration reduziert und so Virusübertragungen gering gehalten werden (42). Auch das Tragen einer Mund-Nase-Bedeckung kann die respiratorische Aufnahme reduzieren und somit entscheidend zur Infektionsprävention beitragen (42-44). Das Risiko einer Ansteckung korreliert signifikant mit der über das respiratorische System aufgenommenen Dosis an Viruspartikeln, welche abhängig vom Aufenthaltsort (kleine, schlecht belüftete Räume), der Aufenthaltszeit und der Atmungsaktivität (häufiges, tiefes Einatmen) ist (38, 45). Auf Grundlage von Modellrechnungen ist es möglich, die Wahrscheinlichkeit einer Infektionsübertragung durch virustragende Aerosole in Innenräumen abzuschätzen (45). Eine 2,0- bis 2,5-fache Reduktion

des Ansteckungsrisikos konnte durch aktives Belüften erreicht werden (45). Das Tragen einer Mund-Nase-Bedeckung konnte dieses Risiko um den Faktor 7 bis 8 reduzieren (45).

Die Inkubationszeit gibt die Zeitspanne von der Ansteckung bis zum Auftreten von ersten Krankheitssymptomen an (42). Zwischen einer SARS-CoV-2 Ansteckung und dem Einsetzen erster Symptome lagen bei Pandemiebeginn im Durchschnitt 5 bis 6 Tage. Jedoch sank die Inkubationszeit bereits bei der Delta-Variante auf durchschnittlich 3,5 Tage und unter Omikron zeigt sich häufig eine noch kürzere Zeitspanne (42, 46, 47). Zu Beginn einer Infektion können vermehrt virustragende Partikel über die oberen Atemwege freigesetzt werden. Dabei besteht bereits vor dem Auftreten von Symptomen eine hohe Infektiosität, weshalb sich weitere Personen innerhalb von 1-2 Tagen bei präsymptomatischen Personen anstecken können (42). Mit dem Auftreten der ersten Symptome, beispielsweise Husten, Fieber, Schnupfen und dem Verlust des Geschmacks- und Geruchsinns, erreicht die Freisetzung virustragender Partikel ihr Maximum (48). Somit kann davon ausgegangen werden, dass die höchste Infektiosität mit Symptombeginn erreicht wird (46). Dabei sind das Auftreten und die Ausprägung der Symptome patientenindividuell und abhängig von der auslösenden Variante.

Die Funktionalität des Immunsystems spielt eine entscheidende Rolle für die Infektiosität erkrankter Personen. Während die Übertragungsfähigkeit bei leichter bis moderater Erkrankung 10 Tage nach Symptombeginn nachlässt, können schwer erkrankte und/oder immungeschwächte Patient:innen deutlich länger als 10 Tage infektiös sein (42).

### ***Infektion durch asymptomatische, präsymptomatische und symptomatische Infizierte***

Der Verlauf bei infizierten Personen lässt sich in symptomatisch (Vorliegen von Symptomatik zu einem bestimmten Zeitpunkt), präsymptomatisch (zum Betrachtungszeitpunkt noch keine Symptome, im weiteren Verlauf dann aber symptomatisch) und asymptomatisch (auch im späteren Verlauf wurden keine Symptome entwickelt) kategorisieren (38). Eine große Bedeutung in der Ausbreitung von SARS-CoV-2 haben Übertragungen durch infektiöse Personen. Viele betroffene Personen sind jedoch auch vor dem Auftreten krankheitsspezifischer Symptome bereits hoch infektiös, weshalb sich ein großer Anteil an Personen bei präsymptomatischen und auch asymptomatischen Personen ansteckt (42).

### **SARS-CoV-2 Nachweis und Diagnostik**

Aufgrund des breiten, aber unspezifischen Symptompektrums einer SARS-CoV-2 Infektion stellt die virologische Diagnostik eine tragende Säule in der Erkennung der Infektion, dem Meldewesen und der Steuerung entsprechender Maßnahmen dar (42). SARS-CoV-2 kann direkt über eine Polymerase-Kettenreaktion (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) des über einen Abstrich entnommenen Probenmaterials aus Naso- und Oropharynx sowie aus den tiefen Atemwegen nachgewiesen werden (38). Als ergänzendes Instrument der Pandemiebekämpfung dienen SARS-CoV-2 Antigentests, um virale Proteine in Probenmaterial aus dem respiratorischen Trakt nachzuweisen (38, 42). Verglichen mit Antigentestsystemen sind Nachweisverfahren auf PCR-Basis allerdings deutlich sensitiver. Antikörper-Nachweissysteme in unterschiedlichen Formaten kommen zur Klärung infektionsepidemiologischer Fragestellungen zum Einsatz (49).

## Krankheitsverlauf, Symptomatik und Risikofaktoren

### Krankheitsverlauf

Das Spektrum der durch SARS-CoV-2 verursachten Krankheitsverläufe ist breitgefächert und reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu schwer verlaufenden Pneumonien, starker Beeinträchtigung der Atemwegsfunktion und Multiorganversagen (12, 38, 42, 50). Um die Schwere der SARS-CoV-2 Infektion und deren klinische Manifestation adäquat unter Berücksichtigung der klinischen Symptome und des Therapieansprechens zu beschreiben, wurde neben der *Clinical Progression Scale* der WHO (siehe Abbildung 3-2, (46)) ein dreistufiges Klassifikationssystem entwickelt (Abbildung 3-1) (51). Demnach können auf das Anfangsstadium der Erkrankung mit milden Symptomen im zweiten Stadium eine schwere Lungenerkrankung und daran anschließend im dritten Stadium unter Umständen eine mögliche Phase der Hyperinflammation folgen (51).

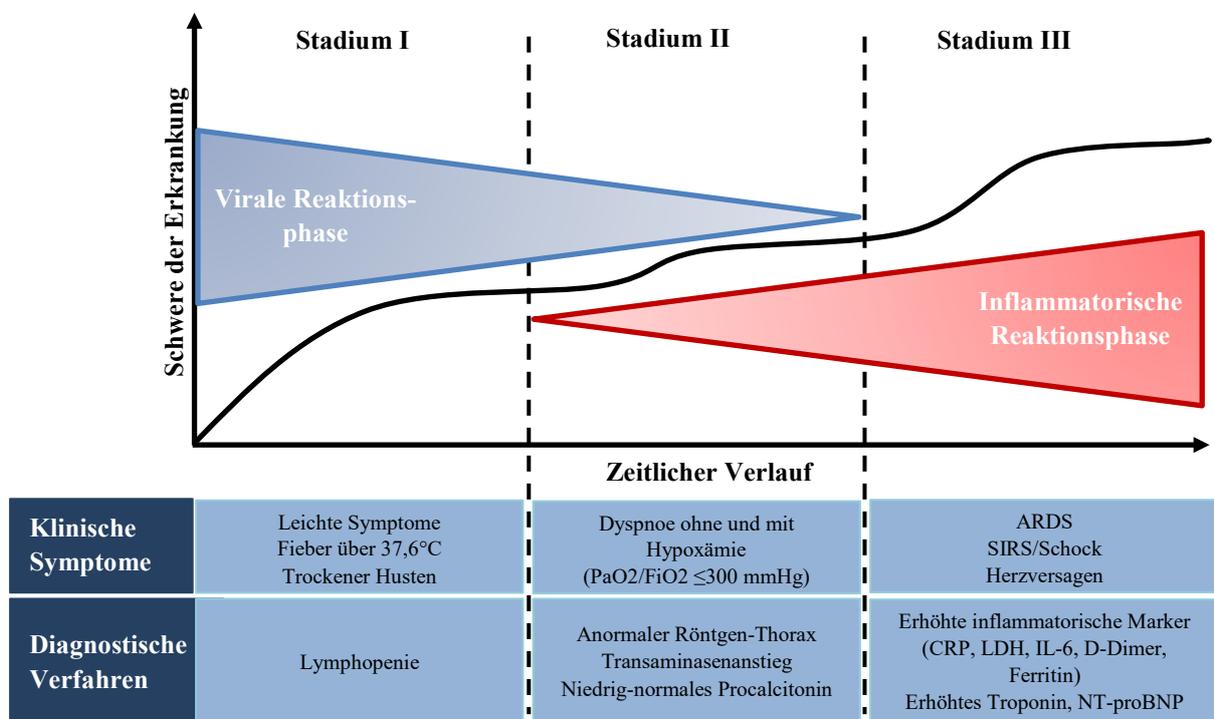


Abbildung 3-1: Klinische Verläufe einer SARS-CoV-2 Infektion

ARDS: Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome); CRP: C-reaktives Protein; FiO<sub>2</sub>: Inspiratorische Sauerstofffraktion; IL: Interleukin; LDH: Laktat-Dehydrogenase; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ Natriuretisches Peptid; PaO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom.

Quelle: Modifiziert nach (51)

Das initiale Stadium beschreibt die Zeit zwischen der Inokulation und der frühen Etablierung der Erkrankung. Dies beinhaltet eine Inkubationsperiode, die häufig mit milden und unspezifischen Symptomen, u. a. Fieber, trockenem Husten und Schwäche, einhergeht (Abbildung 3-1) (51). Während dieser Periode repliziert das SARS-CoV-2 im Wirtsorganismus und etabliert sich dort überwiegend im respiratorischen System (51). Einige Patient:innen verbleiben bis zum Abklingen der Symptome in diesem Stadium. Ein zunächst milder symptomatischer Verlauf in Stadium I kann jedoch auch zu einem späteren Zeitpunkt, ab dem

7. bis zum 10. Tag nach Symptombeginn, in eine schwere Lungenerkrankung mit unzureichender Sauerstoffversorgung und einem systemischen inflammatorischen *Response-Syndrom* (SIRS) übergehen (Abbildung 3-1) (42, 51). Diese sogenannte pneumonische Phase in Stadium II, (Abbildung 3-1) umfasst eine viral verursachte Pneumonie, einhergehend mit starkem Husten und Fieber, mit oder ohne Hypoxie (definiert als Sauerstoffpartialdruck  $[PaO_2]$ /Inspiratorische Sauerstofffraktion  $[FiO_2] < 300$  mmHg) (51). Die sogenannte „stille Hypoxämie“, bei der keine subjektive Dyspnoe bei Patient:innen zu erkennen ist, kann zur Unterschätzung der Schwere der Infektion seitens der Patient:innen führen (51, 52). Bei einigen schwer Erkrankten verschlechtert sich etwa acht bis 15 Tage nach Erkrankungsbeginn der Krankheitszustand infolge schwerer Entzündungsreaktionen. Mit dem Übertritt in dieses dritte Stadium, das sogenannte hyperinflammatorische Stadium (Stadium III), manifestiert sich die SARS-CoV-2 Infektion als extrapulmonales systemisches Hyperinflammationssyndrom (Abbildung 3-1) (51). Eine endotheliale Schädigung der Blutgefäße und ein Multiorganversagen können die Folgen eines Zytokin-Sturms (eine unverhältnismäßige Ausschüttung meist pro-inflammatorischer Zytokine, die einen Entzündungszyklus in Gang setzen) sein (51, 53). Außerdem wird akutes Lungenversagen (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) als klinische Manifestation eines Alveolarschadens aufgrund der Zytokin-vermittelten Entzündungskaskade beobachtet (51, 53).

### ***Symptomatik***

Zu den im deutschen Meldesystem am häufigsten erfassten Symptomen der Infektionen mit der Delta-Variante zählten Husten, Fieber, Schnupfen sowie Geruchs- und Geschmacksverlust (38, 41, 42). Häufig litten die Erkrankten zudem an Abgeschlagenheit sowie Hals-, Muskel-, Rücken-, Kopf- und Gliederschmerzen (42). Allgemein manifestierte sich die Krankheit oft in einem schweren Krankheitsgefühl. Die zum Zeitpunkt der vorherrschenden Delta-Variante beobachteten Leitsymptome und deren Prävalenz, sowie Begleitsymptome der SARS-CoV-2 Infektion sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst (42).

Tabelle 3-1: Leitsymptome der SARS-CoV-2 Infektionen mit der Delta-Variante gemäß RKI

Symptome/Manifestationen	Relative Häufigkeit [%] <sup>b</sup>
Husten	42
Fieber	26
Schnupfen	31
Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns <sup>a</sup>	19
Pneumonie	1
Weitere Symptome: Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz	
a: Ein Verlust des Geruchs- und/oder Geschmackssinns wurde bei über der Hälfte der Patient:innen in internationalen Studien festgestellt (54-56).	
b: Die angegebene relative Häufigkeit bezieht sich auf erfasste Symptome für COVID-19-Fälle in Deutschland basierend auf den Meldedaten des RKI (Stand: November 2021)	
Quelle: Modifiziert nach (42), Stand: 26.11.2021	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Mit der Schwere der Infektion korreliert auch die Ausprägung der Symptomatik. Atemnot und Sauerstoffbedarf werden häufig bei hospitalisierten Patient:innen mit schweren Verläufen beobachtet. Außerdem werden gastrointestinale Beschwerden, z. B. Übelkeit, Durchfall und Erbrechen, oftmals noch vor der Entwicklung der eigentlichen COVID-19-Leitsymptomatik beobachtet (17, 42). Insbesondere bei Frauen, jungen Patient:innen und nicht-hospitalisierten Patient:innen mittleren Alters wurden Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns dokumentiert, welche dem Auftreten von Atemwegssymptomen vorausgingen (17, 42, 46). Wenngleich die Mehrzahl der genannten SARS-CoV-2 Leitsymptome auch bei anderen Atemwegs- oder Viruserkrankungen auftreten, scheint der Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinns spezifisch für eine SARS-CoV-2 Infektion mit dem Wildtyp, der Alpha- oder der Delta-Variante zu sein. Auch Störungen der Leberfunktion und die Haut betreffende Manifestationen (Ausschlag, Papeln, Rötungen etc.) wurden beobachtet, wobei deren Vorkommen sehr selten ist (42).

Eine Infektion mit der Omikron-Variante scheint sich den bisherigen Erkenntnissen zufolge weniger in der Lunge als in Nase und Rachen auszubreiten (57). Laut RKI wurden von Omikron-Infizierten als Symptome vor allem Schnupfen, Husten und Halsschmerzen genannt. Außerdem berichteten Infizierte von nächtlichen Schweißausbrüchen, Appetitlosigkeit, Fieber, extremer Müdigkeit sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Seltener als bei anderen Varianten ist offenbar der Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinns (58).

### ***Risikofaktoren für einen schweren Verlauf***

Bestimmte Personengruppen tragen ein erhöhtes Risiko, einen schweren Verlauf der SARS-CoV-2 Infektion zu erleiden. Hierzu zählen insbesondere Patient:innen mit immunsuppressiver Therapie, immunsupprimierender Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, die trotz Impfung keinen ausreichenden Immunschutz erreichen und somit

weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen (35). Darüber hinaus zählen hierzu Patient:innen, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 aufweisen und somit trotz Impfung ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben. Zum Anteil der deutschen Bevölkerung mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf hatte das RKI eine Auswertung auf Basis der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2019/2020 durchgeführt ((59), siehe Abschnitt 3.2.3).

Insbesondere Patient:innen mit nur eingeschränkt funktionsfähigem Immunsystem oder unzureichender Immunität weisen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf auf (60). Diese Gruppe umfasst beispielsweise Patient:innen mit schweren primären Immundefekten, Organtransplantationen, Dialysepflicht und aktuell behandelte Krebserkrankungen sowie Patient:innen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten.

Zudem ist für Personen mit Vorerkrankungen, insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. koronare Herzerkrankungen/Angina Pectoris und Bluthochdruck), Schlaganfall oder chronische Folgebeschwerden, chronische Lungenerkrankungen (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), chronische Leber- und Nierenerkrankungen, neurologische und psychiatrische Erkrankungen (z. B. Demenz), Diabetes mellitus und Krebserkrankungen die Wahrscheinlichkeit, einen schweren Verlauf der SARS-CoV-2 Infektion zu erleiden, signifikant erhöht (42, 52).

Ein erhöhtes Risiko korreliert außerdem stark mit dem Alter der Patient:innen, wobei Patient:innen ab 65 Jahren besonders gefährdet sind (61). Das erhöhte Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs bei Patient:innen höheren Alters könnte auf Komorbiditäten und eine Immunseneszenz oder eine Immunsuppression zurückzuführen sein (62, 63).

Adipositas (*Body Mass Index*, BMI >30), bzw. schwere Adipositas (BMI >35), sind weitere Risikofaktoren, die einen schweren Verlauf begünstigen können (42). Des Weiteren führen Adipositas und damit einhergehende Begleitsymptome wie Bluthochdruck, gestörter Fettstoffwechsel, eingeschränkt funktionales Immunsystem und eingeschränkte Lungenfunktion wiederum zu einem potenziell erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2 Infektion (>46% höheres Risiko) und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Krankenhausaufenthalts mit intensivmedizinischer Behandlung (64). Außerdem sind sowohl Adipositas und schwere Adipositas mit einer geringeren Wirksamkeit verabreichter Impfstoffe assoziiert (64).

Ein weiterer Risikofaktor, der einen schweren Verlauf der SARS-CoV-2 Infektion bei jungen Erwachsenen auslösen und im fortgeschrittenen Stadium eine maschinelle Beatmung notwendig machen kann, ist das Rauchen (42, 65). Innerhalb der Subpopulation junger Erwachsener (18 bis 25 Jahre) liegt das Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs einer Studie zufolge bei 16% in der Gruppe der Nichtraucher und bei 32% in der Gesamtpopulation (65).

### **Manifestationen, Komplikationen und Langzeitfolgen**

COVID-19 manifestiert sich auf vielfältige Weise und kann nicht nur die Lunge, sondern auch eine Vielzahl anderer Organsysteme betreffen (42). In Abhängigkeit der Expression und Dichte der ACE-2-Rezeptoren, welche mit Epitopen des SARS-CoV-2 Spike (S)-Proteins interagieren und so den viralen Eintritt in die Wirtszelle initiieren, sind Manifestationen im Lungengewebe, im Gastrointestinaltrakt, der Niere, dem Herzmuskel und anderen Organen zu finden (42). Zu beobachten sind mitunter direkte zytopathische Effekte, überschießende Immunreaktionen und Durchblutungsstörungen infolge einer erhöhten Hyperkoagulabilität (42, 66, 67).

Eine SARS-CoV-2 Infektion betrifft hauptsächlich den respiratorischen Trakt; hier kommt es sehr häufig zu Infektionen. Über Pneumonien können sich diese Atemwegsinfektionen hin zu einem ARDS entwickeln, welches eine maschinelle Beatmung notwendig macht (42, 68, 69). Sowohl proteinhaltige Exsudate im Lungengewebe und der bronchoalveolären Lavage, als auch Lungenödeme und diffuse Alveolarschäden wurden bei pathologischen Untersuchungen des Lungengewebes von SARS-CoV-2 Infizierten festgestellt (70).

Aufgrund einer gesteigerten Expression von ACE-2-Rezeptoren im Dick- und Dünndarm kann auch der Gastrointestinaltrakt von einer Infektion mit SARS-CoV-2 betroffen sein (70). Die damit einhergehende Begleitsymptomatik umfasst Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Appetitlosigkeit und abdominelle Schmerzen (42, 70, 71).

Akutes, unter Umständen dialysepflichtiges Nierenversagen wurde insbesondere bei schwer erkrankten und beatmungspflichtigen COVID-19-Patient:innen beobachtet (42).

Anhand erhöhter Herzenzyme, wie beispielsweise Troponin, konnte bei einem Teil der mit SARS-CoV-2 infizierten Personen eine kardiale Beteiligung nachgewiesen werden (42, 72). Aufgrund einer schweren Infektion der Atemwege können Patient:innen kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Myokarditis, akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und venöse thromboembolische Ereignisse entwickeln (42, 70, 72-74). Das erhöhte Risiko für Thromboembolien, u. a. in den unteren Extremitäten und Lungenarterien, und zerebrovaskuläre Embolien, dem Patient:innen mit schweren COVID-19-Verläufen ausgesetzt sind, kann auf eine pathologisch erhöhte Blutgerinnung zurückgeführt werden (42, 75).

Zu den durch eine SARS-CoV-2 Infektion verursachten neurologischen Symptomen zählen Kopfschmerzen, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Schwindel und Verwirrtheit (76). Darüber hinaus wurden im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Infektion neuropsychiatrische Symptome bzw. Krankheitsbilder, SARS-CoV-2 assoziierte (Meningo-) Enzephalopathien und Schlaganfälle, sowie auch Fälle des Guillain-Barré- und Miller-Fisher-Syndroms beschrieben (42, 73).

Wie bereits beschrieben, kann es bei einer Vielzahl der SARS-CoV-2 Infizierten mit schwerem Krankheitsverlauf 8 bis 15 Tage nach Erkrankungsbeginn zu einem Hyperinflammationssyndrom und damit einhergehend zum Multiorganversagen kommen, welches mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (42). Des Weiteren können Begleitinfektionen

(z. B. *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida albicans*, *Aspergillus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter baumannii*) bei schwer erkrankten COVID-19-Patient:innen die Therapie weiter erschweren (42, 77).

### **Langzeitfolgen**

Eine Unterteilung hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Folgeerscheinungen einer SARS-CoV-2 Infektion wurde in der Leitlinie des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) vorgenommen (42, 78). Eine SARS-CoV-2 Folgesymptomatik, die mehr als 4 Wochen nach Krankheitsbeginn besteht oder neu auftritt, wird als „*Long COVID*“ bezeichnet. Die Folgesymptomatik, die im Zusammenhang mit oder als Folge einer SARS-CoV-2 Infektion aufgetreten ist, die über 12 Wochen hinweg persistiert und deren Ursache nicht anderweitig geklärt werden konnte, wird als „*Post-COVID-Syndrom*“ zusammengefasst (38, 42, 78, 79). Zu den häufigsten Beschwerden zählen Müdigkeit, Erschöpfung und eingeschränkte Belastbarkeit (Fatigue), Kurzatmigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, Schlafstörungen sowie Muskelschwäche und -schmerzen. Auch psychische Probleme, wie depressive Symptome und Ängstlichkeit, sowie Störungen von Geschmacks- und Geruchssinns, werden häufig berichtet (80).

### **Letalität**

Infolge der pulmonalen und extrapulmonalen Beeinträchtigungen hat COVID-19 weltweit zu einer sehr hohen Zahl an Todesfällen geführt. Die Zahl der Todesopfer im Zusammenhang mit dem Virus beläuft sich weltweit auf mehr als 6,4 Millionen und in Deutschland auf etwa 147.000 (Stand: 02.09.2022). Legt man den COVID-19-assoziierten Todesfällen eine Gesamtzahl von 32.066.602 Infizierten in Deutschland zugrunde, ergibt sich daraus über den gesamten Pandemieverlauf eine Mortalitätsrate von 0,46% (81).

### **Beschreibung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer Coronavirus-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht (82).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### Ziele der COVID-19-Therapie

Nach Angaben des RKI mussten im Zuge der COVID-19-Pandemie alleine in Deutschland 646.822 Patient:innen wegen COVID-19 stationär behandelt werden (Stand: 01.09.2022) (81). Seit Juli 2021 waren 64.975 Patient:innen auf eine intensivmedizinische Behandlung angewiesen (Stand: 05.09.2022) (83). Insgesamt sind in Deutschland seit Ausbruch der Pandemie 147.388 Menschen an COVID-19 verstorben (Stand: 01.09.2022) (81). Die COVID-19-Pandemie ist damit einer der folgenreichsten Pandemien der vergangenen 100 Jahre. Zwar resultierte dies in der Entwicklung und Zulassung von verschiedenen Impfstoffen und Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung einer COVID-19, es zeigt sich jedoch, dass es, trotz des breiten Einsatzes der Impfstoffe, immer noch zu einer relevanten Anzahl an Todesfällen im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion kommt.

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben ist der Verlauf einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 patientenindividuell sehr unterschiedlich und reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu einem raschen Tod. Unter hospitalisierten Patient:innen mit einer COVID-19-Diagnose, die beispielsweise aufgrund nicht kontrollierbarer oder schwerwiegender Symptomatik in ein Krankenhaus eingewiesen wurden, beträgt das Sterberisiko 22% (84). Mit Fortschreiten der Erkrankung und der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung steigt die Mortalitätsrate auf 50%. In Vergleich dazu ergibt sich aus den Daten des RKI über alle SARS-CoV-2 Infektionen eine Fallsterblichkeitsrate von 0,46% (81).

Neben Infektionen, die zur Hospitalisierung führen, können auch Verläufe, die nach dem Stufenschema der WHO als mild klassifiziert werden, mit einer äußerst belastenden Symptomatik einhergehen (siehe Tabelle 3-1). So sind unter einem milden Verlauf beispielsweise auch solche Infektionen zusammengefasst, die aufgrund der Schwere der Symptomatik die Hilfestellung Dritter notwendig machen, aber gerade noch keine Hospitalisierung rechtfertigen (siehe Abbildung 3-2). Ein primäres Therapieziel in der Behandlung von COVID-19 ist es demnach, einem schweren Verlauf frühzeitig entgegenzuwirken und auf diese Weise eine belastende und mit hoher Sterblichkeit verbundene Hospitalisierung abzuwenden.

Neben den unmittelbar durch eine SARS-CoV-2 Infektion bedingten Folgen, sind wegen der starken Belastung des Gesundheitssystems auch indirekte Effekte der Pandemie auf das Patient:innenwohl anzunehmen. So ist der Betreuungsaufwand für COVID-19-Erkrankte sowohl im ambulanten als auch stationären Sektor sehr hoch (85). Zur Behandlung der

COVID-19 aufgebrauchte Ressourcen stehen an anderer Stelle nicht mehr im gleichen Maß zur Verfügung, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass andere potenziell schwere Erkrankungen verzögert diagnostiziert oder verspätet, bzw. nicht im eigentlich erforderlichen Umfang, therapiert werden können. Auch vor diesem Hintergrund ist eine Reduktion der Hospitalisierungsrate ein essenzielles Therapieziel mit Auswirkungen über die Population der SARS-CoV-2 Infizierten hinaus.

Vor dem Hintergrund der hohen Infektiosität des SARS-CoV-2 – insbesondere der Omikron-Varianten – sowie den daraus resultierenden immens hohen Infektionszahlen werden daher dringend therapeutische Ansätze benötigt, um die von COVID-19 verursachte Krankheitslast zu senken und das Risiko für einen schweren Verlauf weiter zu reduzieren. Dies umfasst insbesondere auch Patient:innen, die aufgrund von Vorerkrankungen oder Immunsuppression ein nur eingeschränkt funktionales Immunsystem aufweisen. Diese Patient:innen können keinen ausreichenden Immunschutz – beispielsweise durch Impfung – aufbauen und haben ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19. Zudem stellt das Vorhandensein bestimmter Vorerkrankungen einen bedeutenden Risikofaktor dar, einen schweren Verlauf zu erleiden. Zu diesem gehören z. B. hohes Alter, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, chronische Leber- und Nierenerkrankungen (insbesondere bei Dialysepflicht), neurologische und psychiatrische Erkrankungen (z. B. Demenz), Diabetes mellitus sowie Krebserkrankungen (siehe Abschnitt 3.2.1).

### **Aktuelle Leitlinienempfehlungen**

Die aktuellen Leitlinien berücksichtigen die im Folgenden aufgeführten medikamentösen Therapien zur Behandlung einer SARS-CoV-2 Infektion in der frühen Phase. Die Empfehlungen richten sich nach der Schwere des Verlaufs bzw. dem patientenindividuellen Risiko für einen schweren Verlauf.

Die Schwere einer SARS-CoV-2 Infektion und deren klinische Manifestation wird durch den *Clinical Progression Scale* der WHO klassifiziert (Abbildung 3-2) (46). Das vorliegende Anwendungsgebiet schließt dabei Patient:innen der Scores 2-4 ein.

Patientenstatus	Beschreibung	Score
nicht infiziert	nicht infiziert, keine virale RNA nachgewiesen	0
Ambulant: milde Erkrankung	Asymptomatisch: virale RNA nachgewiesen Symptomatisch: unabhängig Symptomatisch: Hilfestellung notwendig	1 2 3
Hospitalisiert: moderate Erkrankung	Hospitalisiert: keine Sauerstofftherapie Hospitalisiert: zusätzlicher Sauerstoff über Maske oder Nasalprongs	4 5
Hospitalisiert: schwere Erkrankungen	Hospitalisiert: nicht-invasive Beatmung oder High-Flow-Sauerstoff Intubation und mechanische Beatmung, $pO_2/FIO_2 \geq 150$ oder $SpO_2/FIO_2 \geq 200$ Mechanische Beatmung $SpO_2/FIO_2 < 150$ ( $SpO_2/FIO_2 < 200$ ) oder Vasopressoren Mechanische Beatmung $SpO_2/FIO_2 < 150$ und Vasopressoren, Dialyse oder ECMO	6 7 8 9
Tod	Tod	10

Abbildung 3-2: WHO *Clinical Progression Scale*.ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; RNA: Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)

Quelle: (46, 86)

Die deutschen Empfehlungen zur Therapie ambulanter COVID-19-Patient:innen fasst die S2e-Leitlinie der DEGAM „SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte“ zusammen (16). Daneben liegt eine S3-Leitlinie zur Therapie von COVID-19 (federführend die Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin, die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie) vor (38). Weitere Leitlinien existieren u. a. für die Präexposition-Prophylaxe, für Patient:innen mit *Long COVID* und für Patient:innen mit bestimmten Komorbiditäten (30, 87, 88). Internationale Leitlinien stammen z. B. von der WHO (89).

Für junge und grundsätzlich gesunde Menschen mit SARS-CoV-2 Infektion sieht die Leitlinie der DEGAM lediglich supportive Maßnahmen vor (16). Diese umfassen bei mildem Verlauf primär Maßnahmen zur schnelleren Genesung oder zur Linderung der Symptomatik. Diese Maßnahmen können in der Regel von den Patient:innen selbst im häuslichen Setting durchgeführt werden.

Die Empfehlungen für ältere Patient:innen oder Patient:innen mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf, wie z. B. Adipositas, Diabetes, Hypertonie, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Herz- oder Nierenerkrankungen oder einem geschwächten Immunsystem bzw. vorliegender Immunsuppression, sind in Abbildung 3-3 zusammengefasst und werden nachfolgend beschrieben. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Therapie von symptomatischen Patient:innen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 haben.

Reduktion von Krankenhaus-aufnahmen oder Tod ARR/RR [95% KI]	COVID-19 Frühphase WHO 2-3 bzw. 4*	(Wegen COVID-19) hospitalisiert ohne O <sub>2</sub> -Bedarf WHO Skala 4*	Niedrigfluss O <sub>2</sub> WHO Skala 5	Hochfluss O <sub>2</sub> NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7-9
ARR 6.1% -> 0.8% (- 5.3) RR 0.13 [0.07,0.27]	<b>Nirmatrelvir/Ritonavir</b> Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)			
ARR 6,4% -> 1,8% (- 4.6) RR 0.28 [0.11,0.75]	<b>Remdesivir</b> Symptome ≤ 7 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	„Weder für noch gegen“ (Datenlage widersprüchlich)			<b>Remdesivir</b> „soll nicht“ (stark)
ARR 9,3% -> 6,4% (- 2.9) RR 0.69 [0.49,0.96]	<b>Molnupiravir<sup>§</sup></b> Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)			
-	<b>Dexamethason</b> „soll nicht“ (stark)	<b>Dexamethason</b> „soll“ (stark)			
Nicht kombinieren	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		<b>+ Baricitinib</b> „sollte“ (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)
	<b>Tocilizumab</b> „sollte nicht“ (schwach)			<b>oder + Tocilizumab</b> Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib! „sollte“ (schwach)	<b>Tocilizumab</b> „sollte nicht“ (schwach)

Abbildung 3-3: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere

ARR: Absolute Risikoreduktion; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CPAP: Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; KI: Konfidenzintervall; NIV: Nicht-invasive Beatmung; RR: Relatives Risiko

Quelle: modifiziert nach (38)

Derzeit werden in der S3-Leitlinie zur Therapie in der frühen Phase der Erkrankung für die antiviralen Wirkstoffe Nirmatrelvir/Ritonavir (≤5 Tage nach Symptombeginn), Remdesivir (≤7 Tage nach Symptombeginn) und Molnupiravir (≤5 Tage nach Symptombeginn) offene Empfehlungen ausgesprochen (38). Dabei ist derzeit lediglich Remdesivir über reguläre Vertriebswege auf dem deutschen Markt verfügbar und die Verordnung über die GKV erstattungsfähig.

### **Zugelassene antivirale Wirkstoffe zur Therapie einer SARS-CoV-2 Infektion im Anwendungsgebiet**

Als antivirale Substanz ist Remdesivir (Veklury<sup>®</sup>, Gilead Sciences Ireland UC) u. a. zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen (seit 22.12.2021) und pädiatrischen Patient:innen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (seit 16.09.2022), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, in der EU zugelassen (90). Nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie kann Remdesivir bei Patient:innen mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden (38). Zudem können immunsupprimierte Patient:innen mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, mit Remdesivir behandelt werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist. Der G-BA sieht in seiner Nutzenbewertung vom 07.07.2022 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Erwachsene mit

COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (35).

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid<sup>®</sup>, Pfizer Europe MA EEIG) ist seit 28.01.2022 zur Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, zugelassen und wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) für den Einsatz in Deutschland beschafft (91). Gemäß der S3-Leitlinie kann Nirmatrelvir/Ritonavir bei erwachsenen Patient:innen mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten fünf Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden (38). Insbesondere Personen ab 65 Jahren und/oder mit inkomplettem Impfschutz (vgl. STIKO-Empfehlung) profitieren hierbei von dieser spezifischen antiviralen Therapie (38). Zum Zeitpunkt der Erstellung der aktuellen S2e-Leitlinie der DEGAM war Nirmatrelvir/Ritonavir noch nicht zugelassen. Eine Empfehlung zum Einsatz von Nirmatrelvir/Ritonavir findet sich in dieser Leitlinie entsprechend (noch) nicht (16).

Das antivirale Arzneimittel Molnupiravir (Lagevrio<sup>®</sup>, Merck Sharp & Dohme) ist derzeit in der EU noch nicht zugelassen (Stand: 01.09.2022), kann jedoch seit dem 03.01.2022 auf Basis der Beschaffung durch das BMG in Deutschland zur Therapie der COVID-19 eingesetzt werden. Das Anwendungsgebiet umfasst COVID-19-Patient:innen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf aufweisen (92). Nach den Angaben der S3-Leitlinie sowie der Leitlinie der DEGAM kann Molnupiravir, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei Patient:innen mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten fünf Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden (16, 38).

### ***Zugelassene monoklonale Antikörper zur Therapie einer SARS-CoV-2 Infektion im Anwendungsgebiet***

Aktuell sind in Deutschland die in Tabelle 3-2 dargestellten monoklonalen Antikörper zur Behandlung von COVID-19 zugelassen (Stand: 01.09.2022).

Tabelle 3-2: Zur Behandlung einer SARS-CoV-2 Infektion zugelassene monoklonale Antikörper

Bezeichnung	Zulassung	Anwendungsgebiet
Ronapreve <sup>®a</sup> (Casirivimab + Imdevimab) (93)	12.11.2021	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.
Regkirona <sup>®b</sup> (Regdanvimab) (94)	12.11.2021	Regdanvimab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit bestätigter Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19), die keine Sauerstoffs substitution benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben.
Xevudy <sup>®c</sup> (Sotrovimab) (95)	17.12.2021	Xevudy <sup>®</sup> ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 indiziert, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.
EVUSHELD <sup>®</sup> (Tixagevimab/Cilgavimab) (82)	16.09.2022	EVUSHELD <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.
<p>a: In Deutschland wird Casirivimab + Imdevimab noch nicht über den üblichen Vertriebsweg vertrieben und ist derzeit nicht in der Lauer-Taxe gelistet, sondern wird vom BMG im Rahmen der Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVS) unter dem Namen Regn-CoV2 bereitgestellt (96).</p> <p>b: Der Antikörper Regdanvimab wurde am 12.11.2021 in der EU zugelassen, ist in Deutschland derzeit (Stand: 01.09.2022) jedoch nicht verfügbar (96).</p> <p>c: Der Antikörper Sotrovimab ist seit dem 17.12.2021 in der EU zugelassen und laut PEI seit Ende Januar 2022 in Deutschland verfügbar, allerdings in Deutschland nicht über den üblichen Vertriebsweg vertrieben und derzeit nicht in der Lauer-Taxe gelistet (96).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Wirksamkeit von monoklonalen Antikörpern kann von der jeweiligen Virusvariante, gegen welche diese eingesetzt werden, abhängig sein. Nach den Angaben der aktuellen S3-Leitlinie sind die monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab gegen die aktuell dominierende Omikron-Variante BA.5 (+BA.4) nicht ausreichend wirksam (38). Tixagevimab/Cilgavimab war zum Zeitpunkt der Aktualisierung der Leitlinien noch nicht zur Behandlung zugelassen.

In der EU wurde die Kombination Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve<sup>®</sup>, Roche Pharma AG) am 12.11.2021 zugelassen zur Behandlung einer 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 (93). In Deutschland wird Ronapreve<sup>®</sup> noch nicht über den üblichen Vertriebsweg vertrieben, sondern vom BMG im Rahmen der Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVS) unter dem Namen Regn-CoV2

bereitgestellt (96). Der G-BA sieht in seinem Beschluss jedoch keine ausreichende Wirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der aktuell vorherrschenden Omikron-Variante (36). Somit ist der Zusatznutzen für diese Patientengruppe nicht belegt. Die Guideline der WHO spricht sogar eine starke Empfehlung gegen den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab aus (89).

Seit dem 12.11.2021 ist der monoklonale Antikörper Regdanvimab (Regkirona<sup>®</sup>, Celltrion) in der EU zugelassen, aber in Deutschland derzeit nicht verfügbar (96). Regdanvimab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit bestätigter COVID-19, die keine Sauerstoffsubstitution benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben.

Der monoklonale Antikörper Sotrovimab (Xevudy<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline) ist seit 17.12.2021 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben (95). In Deutschland wird Xevudy<sup>®</sup> noch nicht über den üblichen Vertriebsweg vertrieben. In der S2e-Leitlinie der DEGAM (Stand: 04.02.2022) wird für Sotrovimab noch eine Empfehlung ausgesprochen (16). Allerdings ist Sotrovimab gegen BA.5 (und auch BA.4) nicht ausreichend (*in vitro*) wirksam, daher wird in der aktuellen S3-Leitlinie Sotrovimab für die Therapie von COVID-19 nicht mehr empfohlen (38). Die Guideline der WHO spricht sogar eine starke Empfehlung gegen Sotrovimab aus (89). Laut aktueller IQWiG-Bewertung liegt für die Virusvarianten Omikron BA.2, BA.4 und BA.5 *in vitro* eine deutlich verringerte Neutralisationsaktivität von Sotrovimab vor und es wird von einer wahrscheinlich reduzierten Wirksamkeit gegenüber diesen Varianten ausgegangen (97).

Die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD<sup>®</sup>, AstraZeneca) war zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinien in der EU noch nicht im Anwendungsgebiet zugelassen und wurde in den derzeit aktuellen Fassungen der Leitlinien entsprechend nicht berücksichtigt (16, 38). Vor dem Hintergrund der derzeit vorherrschenden Omikron-Sublinien BA.5 (+ BA.4) ist dabei wichtig festzustellen, dass sich die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab, anders als alle übrigen in Deutschland zugelassenen monoklonalen Antikörper, in *in-vitro*-Analysen auch gegenüber der Sublinie BA.5 (+ BA.4) eine gute Wirksamkeit besitzt (27, 98-106).

### **Ungedeckter therapeutischer Bedarf**

In der Vergangenheit hat die Entstehung immer neuer Virusvarianten die behandelnden Ärzt:innen sowie die Gesundheitssysteme wiederholt vor Probleme gestellt. Anfang des Jahres 2022 hat mit dem Auftreten der Omikron-Variante die Zahl der SARS-CoV-2 Infizierten dramatisch zugenommen (siehe Abschnitt 3.2.3). Diese neuen Varianten haben nachgewiesene genetische Veränderungen in der genomischen Ribonukleinsäure (RNA)-Sequenz des Virus, welche höchstwahrscheinlich zu einer stärkeren Infektiosität und einem Immunescape führen und so eine stärkere Verbreitung dieser Varianten bedingen (23). Neben der erhöhten Infektiosität der neu aufgetretenen Varianten wurde vielfach auch eine geringere Wirksamkeit der bislang überwiegend eingesetzten Impfstoffe und Wirkstoffe beobachtet (107-109).

Hinsichtlich der Wirksamkeit von monoklonalen Antikörpern, die zur Behandlung einer SARS-CoV-2 Infektion in der nicht-sauerstoffpflichtigen Phase der Erkrankung zugelassen sind, zeigt sich, dass sich die neutralisierende Wirkung der untersuchten Wirkstoffe zwischen den einzelnen Virusvarianten sowie zwischen den Sublinien der Omikron-Variante deutlich unterscheiden kann.

Zur Wirksamkeit von Wirkstoffen gegenüber den derzeit in Deutschland vorherrschenden Sublinien BA.5 (+BA.4) der Omikron-Variante liegt Evidenz aus *in-vitro*-Studien vor. Getestet wurden dabei neben Tixagevimab/Cilgavimab auch die in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab und Regdanvimab (27, 102-106). Unter diesen monoklonalen Antikörpern weist Tixagevimab/Cilgavimab insgesamt die am stärksten neutralisierende Wirkung gegenüber der Sublinien BA.5 (+BA.4) auf. Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab und Regdanvimab sind hingegen nicht ausreichend gegen die dominierende Omikron-Variante BA.5 (+ BA.4) wirksam (38).

Auch bezüglich der Spezifität gegenüber anderen Sublinien der Omikron-Variante zeigt Tixagevimab/Cilgavimab eine stark neutralisierende Wirkung, während die Effektivität der anderen zugelassenen monoklonalen Antikörper meist deutlich geringer ausfällt (27, 98-104, 106). Die Problematik fehlender Spezifität gegenüber vorherrschenden Sublinien zeigt sich auch in den Maßnahmen der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), die infolge der Verdrängung der Sublinie BA.1 durch andere Sublinien der Omikron-Variante die Notfallzulassung für Sotrovimab aufgrund der deutlich verringerten Wirksamkeit wieder zurückgezogen hat (110).

Zudem wird Sotrovimab – wie auch Casirivimab/Imdevimab und Regdanvimab – derzeit nicht regulär in Deutschland vertrieben. Somit ist derzeit lediglich Tixagevimab/Cilgavimab über reguläre Vertriebswege auf dem deutschen Markt verfügbar und die entsprechende Verordnung über die GKV erstattungsfähig.

Eine weitere Problematik im verfügbaren Therapiespektrum zur Behandlung von COVID-19 für Patient:innen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf stellen Anwendungsbeschränkungen in bestimmten Patient:innen-Populationen dar. So hemmt Ritonavir, welches Bestandteil der Wirkstoffkombination Nirmatrelvir/Ritonavir ist, das Enzym Cytochrom P3A, das an der Metabolisierung einer Vielzahl von Arzneimitteln beteiligt ist (91). Infolgedessen kann es mit Ritonavir zu einer Reihe von Arzneimittelwechselwirkungen kommen. Die Gabe von Ritonavir gleichzeitig mit Wirkstoffen, die maßgeblich durch Cytochrom P3A metabolisiert werden, ist daher mitunter kontraindiziert oder nur bedingt möglich. Die Leitlinie der DEGAM verweist in diesem Zusammenhang auf Wechselwirkungen unter anderem mit Alphablockern, Antiarrhythmika, Benzodiazepinen, Calciumantagonisten, systemisch/inhalativen Kortikoiden, direkten oralen Gerinnungshemmern oder Statinen und sieht eine nur geringe Eignung für den Einsatz in der hausärztlichen Praxis (16).

Auch die Anwendung von Molnupiravir ist nicht grundsätzlich unproblematisch. So ist der Wirkstoff potenziell teratogen und mutagen und besitzt keine Zulassung im Anwendungsgebiet.

Vor diesem Hintergrund empfehlen die Leitlinien dessen Einsatz nur, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind (16, 38).

Mit Remdesivir ist zudem ein Wirkstoff im Anwendungsgebiet zugelassen, dessen Einsatz unter Bedingungen erfolgen muss, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist (90). Die Behandlungsdauer beträgt dabei drei Tage. Zwar ist durch die Zulassung eine ambulante Behandlung nicht ausgeschlossen, es ist aber davon auszugehen, dass eine Behandlung mit Remdesivir in der Praxis ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär vorgenommen werden wird (111). Daher ist Remdesivir nur als Klinikprodukt verfügbar. Aufgrund dieser stark limitierenden Rahmenbedingungen, unter welchen Remdesivir eingesetzt werden muss, erscheint eine ausreichend breite Behandlung von Patient:innen in Deutschland, für die nach ärztlicher Einschätzung eine Behandlung zur Verhinderung eines schweren COVID-19 Verlaufs sinnvoll ist, nicht möglich. Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet besteht demnach auch hinsichtlich von Therapieoptionen, die sich in der Praxis auch in der ambulanten Versorgung realisieren lassen.

Zusammenfassend kommt es trotz bestehender Impf- und Therapiemöglichkeiten immer noch zu einer hohen Belastung der Krankenhäuser und einer relevanten Zahl von Todesfällen im Zusammenhang mit COVID-19. Ein wichtiger Therapieansatz besteht daher in der Therapie in der frühen Krankheitsphase, welche in vielen Fällen die Notwendigkeit einer Hospitalisierung zu verhindern vermag. Dies ist nicht beschränkt auf, gilt aber insbesondere für potenziell vulnerable Patient:innen, die keinen eigenen Immunschutz aufbauen können und/oder ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Mit der Vermeidung einer Hospitalisierung reduziert sich nicht nur das Mortalitätsrisiko, sie geht auch mit einer dramatisch geringeren Belastung für die Patient:innen einher. Ein nach wie vor großer ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht somit in der Ergänzung des Spektrums wirksamer verträglicher und breit einsetzbarer Wirkstoffe gegenüber den derzeit vorherrschenden Sublinien der Omikron-Variante.

### ***Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Wirkstoffkombination***

#### ***Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)***

Tixagevimab/Cilgavimab ist eine Kombination zweier humaner monoklonaler Antikörper, gewonnen aus B-Zellen rekonvaleszenter Patient:innen nach einer SARS-CoV-2 Infektion, welche zielgerichtet an zwei nicht-überlappende Epitope des SARS-CoV-2 S-Proteins binden und somit den viralen Eintritt in die Wirtszelle effektiv unterbinden (siehe auch Modul 2).

Die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab erfolgt als i. m. Injektion und ist somit im ambulanten Bereich durchführbar. Dies grenzt die Therapie mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab von einer Behandlung mit Remdesivir ab, welche in der Praxis fast ausschließlich im (teil-)stationären Bereich durchgeführt wird. Auch hinsichtlich einer Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir bestehen Vorteile in der Anwendung der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab. So müssen die beiden antiviralen Wirkstoffe in einem festen Abstand von jeweils zwölf Stunden über einen Zeitraum von insgesamt fünf

Tagen eingenommen werden (91, 112), was sich potenziell negativ auf die Adhärenz der Behandlung auswirken könnte.

Aufgrund der synergistischen Wirkung der beiden Antikörper kann die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab auch gegenüber besorgniserregenden Virusvarianten, vor allem Delta und Omikron, als stabiler und effektiver Inhibitor der viralen Adhäsion agieren (113-115). Dies gilt insbesondere auch für die derzeit vorherrschende Sublinie BA.5 (+ BA.4) der Omikron-Variante: In einer Reihe von Studien zur neutralisierenden Wirkung gegenüber der Sublinie BA.5 (+ BA.4) konnte mit Ausnahme von Tixagevimab/Cilgavimab für keinen der derzeit zugelassenen monoklonalen Antikörper oder Antikörperkombinationen eine zufriedenstellende Wirkung aufgezeigt werden (27, 102-104, 106).

Beide Antikörper der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab werden weder renal ausgeschieden noch durch Cytochrom P3A metabolisiert. Es ist zu erwarten, dass Tixagevimab und Cilgavimab in derselben Weise wie endogene IgG-Antikörper über katabole Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäurekomponenten abgebaut werden. Arzneimittelwechselwirkungen mit renal ausgeschiedenen Wirkstoffen oder mit Substraten, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind daher unwahrscheinlich (82). Der Einsatz der Wirkstoffkombination ist daher weitgehend ohne Einschränkungen möglich und stellt insbesondere für Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, die häufig Vorerkrankungen aufweisen und infolgedessen auf weitere Medikamente angewiesen sind, eine wichtige Therapieoption dar. Dies grenzt die Anwendung der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab beispielsweise vom Einsatz von Nirmatrelvir/Ritonavir ab, dessen Bestandteil Ritonavir durch Cytochrom P3A metabolisiert wird und somit dessen Anwendung entsprechend starken Einschränkungen unterliegt. Aufgrund des hohen Wechselwirkungspotentials müssen relevante Interaktionen mit bestehender Medikation (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus) zwingend vor Therapiebeginn überprüft werden (38).

Die Verträglichkeit der Wirkstoffkombination kann im Allgemeinen als gut angesehen werden. In den zulassungsbegründenden Studien waren die Nebenwirkungen zum allergrößten Teil mild und die Inzidenzen der häufigeren unerwünschten Ereignisse waren vielfach zwischen Verum- und Placebo-Arm vergleichbar (82).

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die verfügbaren Therapien zur Behandlung von COVID-19 Anwendungsbeschränkungen in bestimmten Patient:innen-Populationen (Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) oder Behandlungssettings (Remdesivir) aufweisen. Dies gilt insbesondere für die beschriebenen Risikogruppen. Der gleichzeitige Wirksamkeitsverlust eines Teils der bereits zugelassenen Therapieoptionen gegenüber der Omikron-Variante führt dazu, dass das verfügbare Therapiespektrum stark eingeschränkt ist. Unter den zugelassenen monoklonalen Antikörpertherapien besitzt einzig die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab eine gute *in vitro* Wirksamkeit gegen die derzeit vorherrschende Sublinie BA.5 (+ BA.4) der Omikron-Variante. Aus diesem Grund besteht trotz einer Reihe von Zulassungen zur Therapie der SARS-CoV-2 Infektion,

insbesondere für Patient:innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf, ein Bedarf an neuen Therapieoptionen mit gutem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie TACKLE führt der Einsatz der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zu einer Reduktion des relativen Risikos von 50%, einen schweren COVID-19-Verlauf zu erleben oder an der Erkrankung zu versterben (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Weiter senkt die Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab das Risiko COVID-19-assoziiierter Hospitalisierungen um 57% (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Mit Tixagevimab/Cilgavimab steht Patient:innen mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, eine neue und effektive Therapie zur Verfügung, die die bedeutende Lücke in den verfügbaren Therapieoptionen gegen eine COVID-19-Erkrankung schließt.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht (82).

Grundsätzlich kommt es bei Infektionskrankheiten mit leichter Übertragbarkeit zu starken Schwankungen und hoher Dynamik im Infektionsgeschehen, welches sich naturgemäß schwieriger prognostizieren und quantifizieren lässt, als es beispielsweise für chronische Erkrankungen möglich ist. Dies wird auch im Vergleich der Ausmaße von Grippewellen unterschiedlicher Jahre in Deutschland deutlich, welche sich teilweise deutlich unterschieden haben (116). Im Fall des SARS-CoV-2 handelt es sich zudem um einen neuartigen Erreger, zu dem weit weniger Erfahrung vorliegt als beispielsweise zur Influenza und dessen Infektiosität stark von der jeweils vorherrschenden Virusvariante abhängig ist. Entsprechend wurden bisher sehr starke Schwankungen im Infektionsgeschehen beobachtet, die sich tagesaktuell ändern und deren künftige Entwicklung von einer Vielzahl unterschiedlicher Parameter abhängig ist (siehe Abschnitt 3.2.3).

Eine Prognose der jährlichen Zahlen zum Infektionsgeschehen in Deutschland ist daher mit erheblicher Unsicherheit behaftet. Da die Zahl der Patient:innen im Anwendungsgebiet auch direkt vom Infektionsgeschehen in Deutschland abhängt, ist die Quantifizierung einer entsprechenden Zielpopulation im Anwendungsgebiet kaum verlässlich möglich. Auf diesem Umstand wurde auch bereits im Rahmen zurückliegender Verfahren im Anwendungsgebiet hingewiesen (117, 118). Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt, wird dennoch versucht eine entsprechende Näherung an die Zielpopulation im Anwendungsgebiet vorzunehmen. Aufgrund der hohen Dynamik in den Infektionszahlen muss sich dabei naturgemäß eine sehr breite Spanne ergeben, sodass darin sowohl Szenarien eines künftig ausgeprägten sowie eines geringen Infektionsgeschehens abgebildet werden.

Die im vorliegenden Dossier gebildete Spanne zur Zielpopulation umfasst dabei zum einen eine Spannenuntergrenze auf Basis des Beschlusses des G-BA zu Remdesivir im vorliegenden Anwendungsgebiet (119). Dieser Spannenuntergrenze liegen Infektionszahlen zugrunde, die noch auf einen Zeitpunkt vor dem massiven Anstieg der SARS-CoV-2 Infektionen in Deutschland durch die Omikron-Variante datieren. Zum anderen erfolgt die Ableitung einer Spannenobergrenze, die auch die enorm hohen Infektionszahlen des Jahres 2022 berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **Zeitlicher Verlauf des Infektionsgeschehens in Deutschland**

Gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist das Auftreten einer SARS-CoV-2 Infektion meldepflichtig. Den Gesundheitsämtern wird dabei der direkte oder indirekte Nachweis (serologischer Nachweis, z. B. über Antikörper) einer SARS-CoV-2 Infektion sowie der Tod im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Infektion gemeldet. Entsprechend gesammelte Daten werden in der Folge von den Gesundheitsämtern über die zuständigen Landesbehörden an das RKI übermittelt.

In die vom RKI veröffentlichten Statistiken, die nicht nach Falldefinitionskategorien differenzieren, fließen dabei gemäß der Referenzdefinition des RKI alle Fälle von SARS-CoV-2 Infektionen ein, die mittels Nukleinsäurenachweis oder Erregerisolierung nachgewiesen wurden, unabhängig davon, ob das für eine COVID-19 typische klinische Bild vorliegt und/oder dieses dokumentiert wurde (120).

Die vom RKI in regelmäßigen Abständen veröffentlichten Situationsberichte zur epidemiologischen Lage der COVID-19 in Deutschland werden in der Folge als Grundlage zur Beschreibung der Inzidenz von COVID-19 in Deutschland herangezogen.

Einer der aussagekräftigsten Parameter zur Beurteilung der epidemischen Lage in Deutschland ist die vom RKI täglich ermittelte 7-Tage-Inzidenz (19), welche auch eine maßgebliche Kenngröße zur Beurteilung des Infektionsgeschehens in der öffentlichen Diskussion darstellt. Diese wird aus der Zahl der Meldungen an die Gesundheitsämter mit Meldedatum innerhalb der letzten 7 Tage ab dem Berichtstag berechnet. Die 7-Tage-Inzidenz bezieht sich dabei immer auf die zurückliegenden 7 Tage und schließt den Berichtstag selbst nicht ein (Abbildung 3-4).

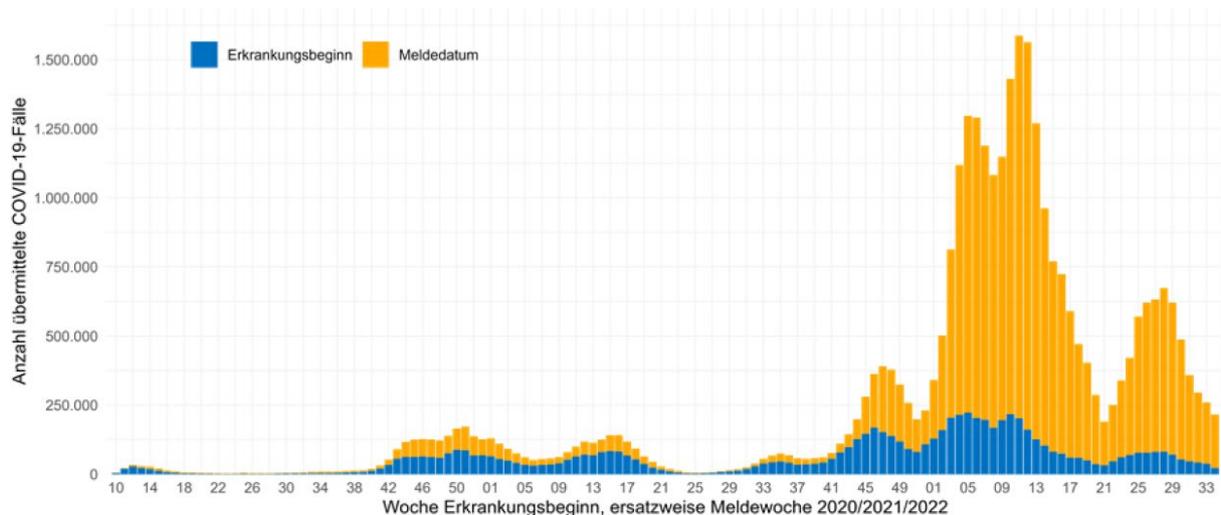


Abbildung 3-4: Anzahl der an das RKI übermittelten SARS-CoV-2 Infektionen nach Woche des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach Meldewoche (dargestellt pro 100.000 Einwohner) Dargestellt werden nur Fälle mit Erkrankungsbeginn oder Meldewoche seit MW 10/2020 (Datenstand 31.08.2022, 00:00 Uhr).

Quelle: (34)

In Deutschland kam es bisher (Stand: 01.09.2022) zu sechs distinkten Infektionswellen mit dem SARS-CoV-2:

- 1. Infektionswelle mit Höhepunkt in der Meldewoche (MW) 12 des Jahres 2020 und einer 7-Tage-Inzidenz von über 40 pro 100.000 Personen. Der zugrundeliegende Virusstamm war die ursprüngliche Variante (Wildtyp).
- 2. Infektionswelle mit Höhepunkt im Dezember 2020 mit 7-Tage-Inzidenzen von fast 200 pro 100.000 Personen (121). Der zugrundeliegende Virusstamm war die ursprüngliche Variante (Wildtyp).
- 3. Infektionswelle mit Höhepunkt um die MW 15 und 16 des Jahres 2021 und 7-Tage-Inzidenzen von bis zu 169 pro 100.000 Personen (122). Auslöser der 3. Infektionswelle war die Verbreitung der Alpha-Variante (B 1.1.7).
- 4. Infektionswelle mit Höhepunkt in der MW 47 und 7-Tage-Inzidenzen von 484 pro 100.000 Personen (123). Auslöser der 4. Infektionswelle war die Verbreitung der Delta-Variante (B 1.617.2).
- 5. Infektionswelle mit Höhepunkt in der MW 11 des Jahres 2022 und 7-Tage-Inzidenzen von 1.838 pro 100.000 Personen (124). Dies markierte den höchsten Stand zur 7-Tage-Inzidenz in Deutschland seit Ausbruch der Pandemie. Auslöser der 5. Infektionswelle war die Verbreitung der Omikron-Variante (B 1.1.529).

- 6. Infektionswelle mit Höhepunkt in der MW 28 des Jahres 2022 und 7-Tage-Inzidenzen von 809 pro 100.000 Personen (125). Auslöser der 6. Infektionswelle war die Verbreitung der Sublinie BA.5 der Omikron-Variante.

Hinsichtlich der 7-Tage-Inzidenz während der ersten Welle ist zu berücksichtigen, dass sich aufgrund der noch im Aufbau befindlichen Testinfrastruktur die Anzahl der durchgeführten Tests auf eine SARS-CoV-2 Infektion deutlich von denen späterer Wellen unterschied. Erste Antigen-Schnelltests wurden erst im Laufe des Jahres 2020 zugelassen und waren zum Zeitpunkt der ersten Infektionswelle noch nicht verfügbar. Für die erste Infektionswelle ist daher von einer sehr großen Dunkelziffer an Infektionen auszugehen.

Insgesamt beschreibt der Verlauf des Infektionsgeschehens in Deutschland eine jahreszeitliche Dynamik mit tendenziell höheren Infektionszahlen im Winter und niedrigeren Infektionszahlen im Sommer (Saisonalität). Eine entsprechende Dynamik findet sich auch im Infektionsgeschehen anderer Atemwegserkrankungen (126). Als ursächlich gelten das vermehrte Aufhalten in Innenräumen und die damit einhergehende verstärkte Exposition gegenüber dem Virus sowie eine jahreszeitlich begünstigte längere Überlebensdauer der Viren.

Für die jeweils starke Zunahme der Infektionszahlen kann ab der 3. Infektionswelle das Auftreten neuer Varianten und deren Verbreitung in Deutschland verantwortlich gemacht werden. Diese neuen Varianten (B 1.1.7, B 1.617.2 und B 1.1.529) wiesen jeweils deutlich infektiösere Eigenschaften auf als die bis zu diesem Zeitpunkt in Deutschland vorherrschende Variante. Eine Übersicht der jeweils dominanten Varianten bzw. Omikron-Sublinien in Deutschland im zeitlichen Verlauf ist in Abbildung 3-5 und Abbildung 3-6 dargestellt.

Neben der im Vergleich zur Delta-Variante höheren Infektiosität der Omikron-Variante ist als weiterer Faktor für deren schnelle Verbreitung und den damit einhergehenden deutlichen Anstieg der Infektionszahlen, ein geringerer Immunschutz durch die bislang überwiegend eingesetzten Impfstoffe gegenüber der Omikron-Variante zu vermuten (siehe Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2).

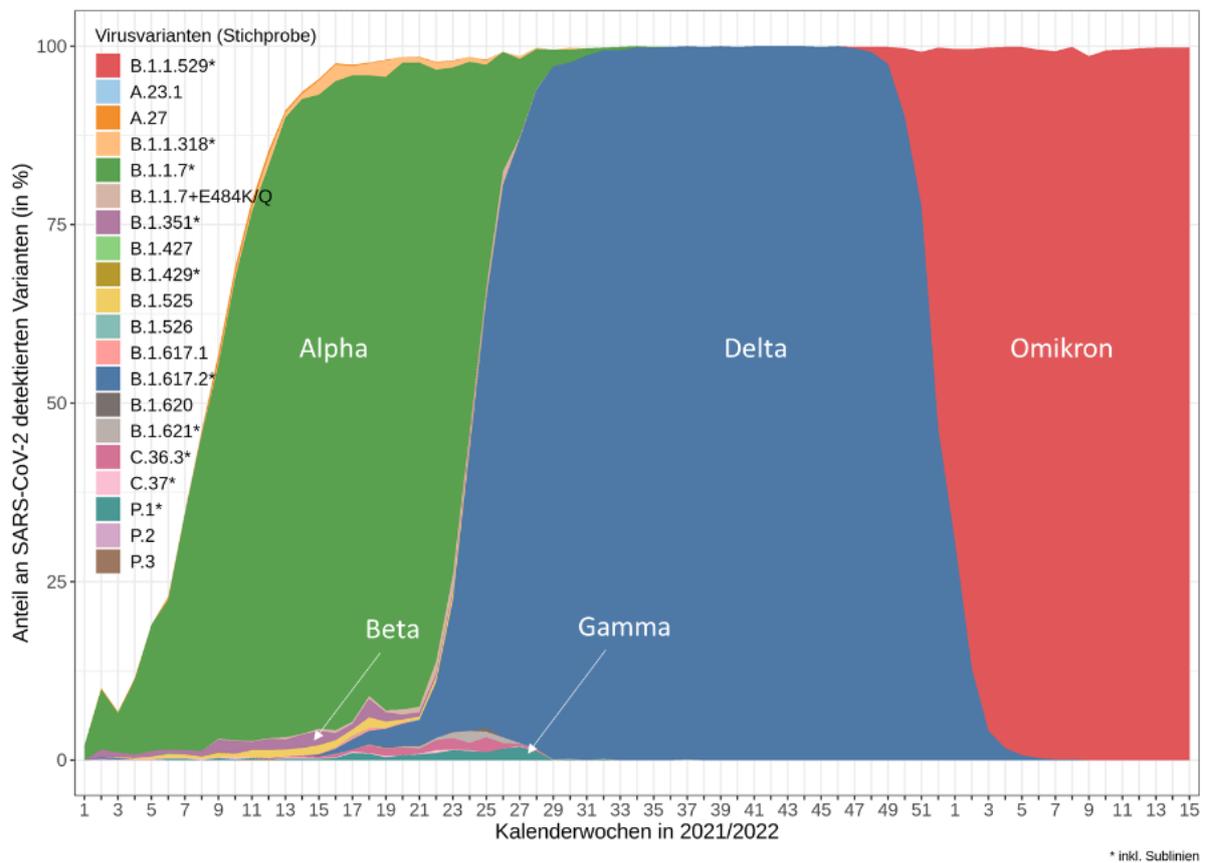


Abbildung 3-5: Anteile der besorgniserregenden Virusvarianten (VOC) und Varianten von Interesse (VOI).

Die Abbildung zeigt auch Varianten, die deeskaliert wurden und damit nicht mehr als Varianten von Interesse gelten.

Quelle: (127)

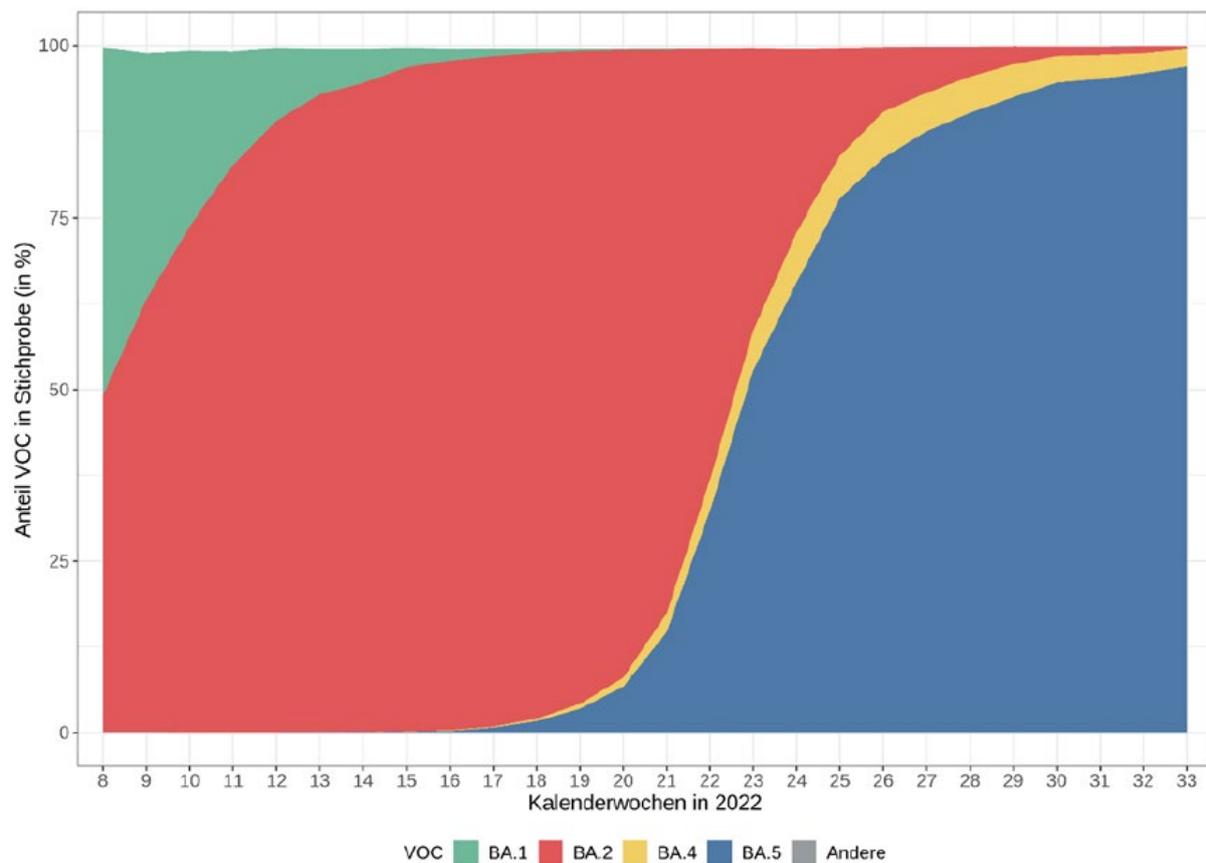


Abbildung 3-6: Prozentuale Anteile der VOC (inkl. der jeweiligen Sublinien) mit einem Anteil von jemals >1 % im abgebildeten Zeitraum.

Quelle: (125)

### Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz

Bezüglich des Risikos einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 weist die Erkrankung keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf. So waren seit Ausbruch der Pandemie jeweils etwa 50% der Infizierten in Deutschland weiblichen bzw. männlichen Geschlechts (81, 128).

Auch hinsichtlich des Alters zeichnet das Infektionsgeschehen in Deutschland kein eindeutiges Bild bezüglich des Infektionsrisikos. In der jüngeren Vergangenheit wurden Infektionen überdurchschnittlich häufig für die Altersgruppe der 5-19 Jährigen (MW 3 – MW 14/2022) sowie nachfolgend unter 15 – 60 Jährigen (MW 24 – MW 29/2022) gemeldet (siehe Abbildung 3-7, (34)). Grundsätzlich können jedoch alle Altersgruppen von einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 betroffen sein. Dies zeigt sich beispielsweise in der früheren Phase der Pandemie, als überdurchschnittlich viele Infektionen in der Altersgruppe der über 85 Jährigen gemeldet wurden (25).

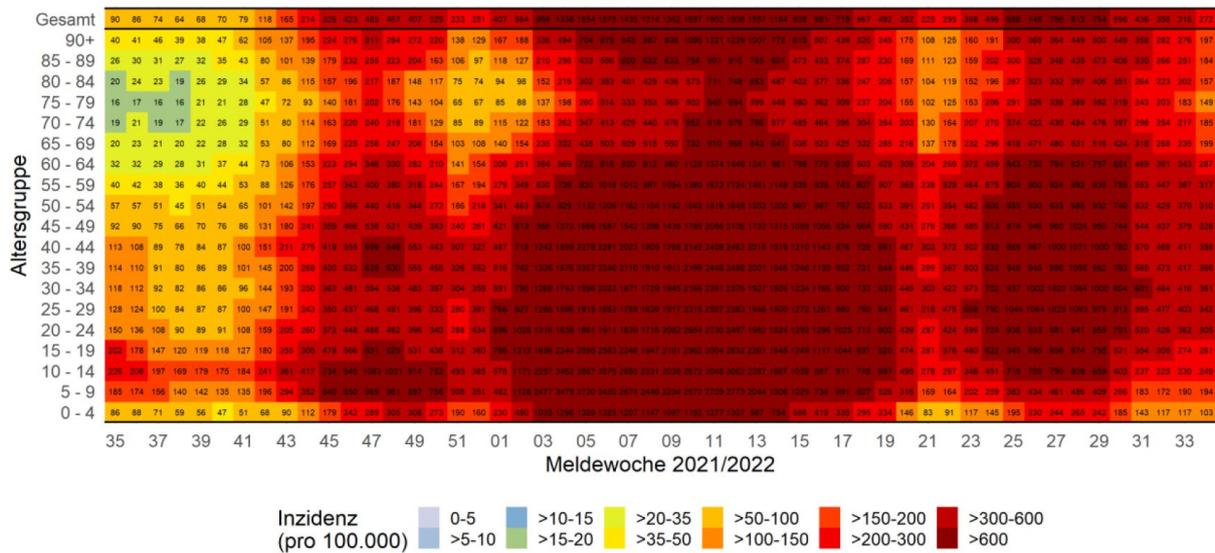


Abbildung 3-7: Darstellung der 7-Tage-Inzidenz der SARS-CoV-2 Infektionen in Deutschland nach Altersgruppe und Meldewoche (n=28.095.565 Fälle mit entsprechenden Angaben in den Meldewochen 35/2021 bis 34/2022; Datenstand 31.08.2022, 00:00 Uhr.)  
Quelle: (34)

Anders als für das bloße SARS-CoV-2 Infektionsrisiko, weist das Ausmaß der Erkrankung deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede auf (siehe Abschnitt 3.2.1). So haben Ältere sowie Männer ein deutlich höheres Risiko für einen schweren Verlauf.

### Anteil asymptomatischer Infektionen

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, gibt es nach Infektion mit dem SARS-CoV-2 neben einem Krankheitsverlauf mit SARS-CoV-2 typischer Symptomatik auch die Möglichkeit eines asymptomatischen Verlaufs. Die Zahl der SARS-CoV-2 Infizierten, die im Zuge ihrer Infektion tatsächlich erkranken, d. h. die aufgrund ihrer SARS-CoV-2 Infektion Symptome entwickeln, wird dabei in Form des Manifestationsindex berichtet.

Das RKI monitoriert den Anteil Infizierter, die SARS-CoV-2-spezifische Symptome aufweisen, für Deutschland direkt (81). Dabei betrug der mittlere Anteil asymptomatischer Infizierter innerhalb der zurückliegenden 52 Wochen 11,99% (Stand: 01.09.2022) (81, 128). Da davon ausgegangen werden kann, dass der Manifestationsindex sowohl in Abhängigkeit der infizierenden Virusvariante als auch der Impfquote und des Immunschutzes des untersuchten Kollektivs schwanken kann, ist für die Zukunft auch mit abweichenden Werten zu rechnen.

### Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, gibt es eine Reihe von Risikofaktoren, die einen schweren Verlauf der COVID-19 begünstigen können. Dazu zählen neben einem allgemein höheren Alter vor allem bestimmte Komorbiditäten.

Zum Anteil der deutschen Bevölkerung mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf hat das RKI eine Auswertung auf Basis der Studie GEDA 2019/2020 durchgeführt (59).

Die GEDA wurde als bundesweite telefonische Querschnittbefragung von über 23.000 Personen mit Wohnsitz in Deutschland im Alter ab 15 Jahren zwischen April 2019 und Oktober 2020 durchgeführt. Die Auswertung des RKI hatte zum Ziel, die Anzahl der Personen in Deutschland mit erhöhtem bzw. stark erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf zu quantifizieren. Ein schwerer Verlauf war dabei assoziiert mit Hospitalisierung oder Versterben. Vorerkrankungen wurden als 12-Monats-Prävalenzen abgefragt.

Die wissenschaftliche Basis der in Tabelle 3-3 genannten Kriterien zur Klassifizierung des Risikos bildete eine systematische Literaturanalyse im Rahmen der Entwicklung der Impfpfählung der Ständigen Impfkommission (STIKO) durch das RKI (129).

Tabelle 3-3: Kriterien zur Klassifizierung des Krankheitsrisikos im Zuge der Auswertung der GEDA-Studie (verkürzte Darstellung)

<b>Personen mit erhöhtem Risiko für schweren Krankheitsverlauf</b>
Alter $\geq 65$ Jahre
oder Vorliegen von Vorerkrankungen oder Risikofaktoren <sup>a</sup> :
Bluthochdruck
Koronare Herzkrankheit/Angina Pectoris
Herzinfarkt oder chronische Folgebeschwerden
Schlaganfall oder chronische Folgebeschwerden
Diabetes mellitus
Asthma bronchiale
Chronische Bronchitis
Leberzirrhose
Chronische Nierenprobleme
BMI $\geq 30$
oder Personen mit zusätzlichem Hilfebedarf
<b>Personen mit stark erhöhtem Risiko für schweren Krankheitsverlauf</b>
Alter $\geq 65$ Jahre
oder Vorliegen von Vorerkrankungen oder Risikofaktoren <sup>b</sup> :
Diabetes mellitus
Chronische Nierenbeschwerden
BMI $\geq 40$
a: Vorerkrankungen oder Risikofaktoren, die mit einem RR > 1 für Hospitalisierung oder Versterben einhergehen b: Mindestens eine Vorerkrankungen oder ein Risikofaktor, die mit einem RR >2 für Hospitalisierung oder Versterben einhergehen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Autoren berichten dabei für Personen ab 15 Jahren einen Bevölkerungsanteil von 51,9% mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf bzw. einen Bevölkerungsanteil von 30,6% mit stark erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf. Mit Blick auf das vorliegende Anwendungsgebiet, welches Patient:innen bereits ab 12 Jahren einschließt, dürfte die oben

genannte Spanne daher eine Überschätzung darstellen, da für die darin nicht berücksichtigte Altersgruppe der 12-14-Jährigen grundsätzlich von einer sehr geringen Anzahl an Patient:innen mit hohem Risiko ausgegangen werden kann.

### Anzahl hospitalisierter Patient:innen

Seit MW 28 des Jahres 2021 sind Ärzt:innen verpflichtet, die Krankenhausaufnahme von COVID-19-Patient:innen an das Gesundheitsamt zu melden. Das RKI veröffentlicht die daraus abgeleiteten Daten im Rahmen wöchentlicher Situationsberichte. Abbildung 3-8 zeigt den Verlauf der Anzahl hospitalisierter Patient:innen seit MW 31 des Jahres 2021.

Die bislang höchsten Zahlen hospitalisierter Patient:innen wurden dabei mit Spitzenwerten in den MW 47 des Jahres 2021 (Delta-Variante) und MW 11 bzw. MW 29 des Jahres 2022 (Omikron-Variante) erfasst. In diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass sich die große Anzahl hospitalisierter Patient:innen in MW 11 bzw. MW 29 des Jahres 2022 vor dem Hintergrund deutlich höherer Infektionszahlen ergeben hat. Die Hospitalisierungsrate während der vorherrschenden Omikron-Variante fällt also geringer aus als während der vorherrschenden Delta-Variante (siehe Abbildung 3-4).

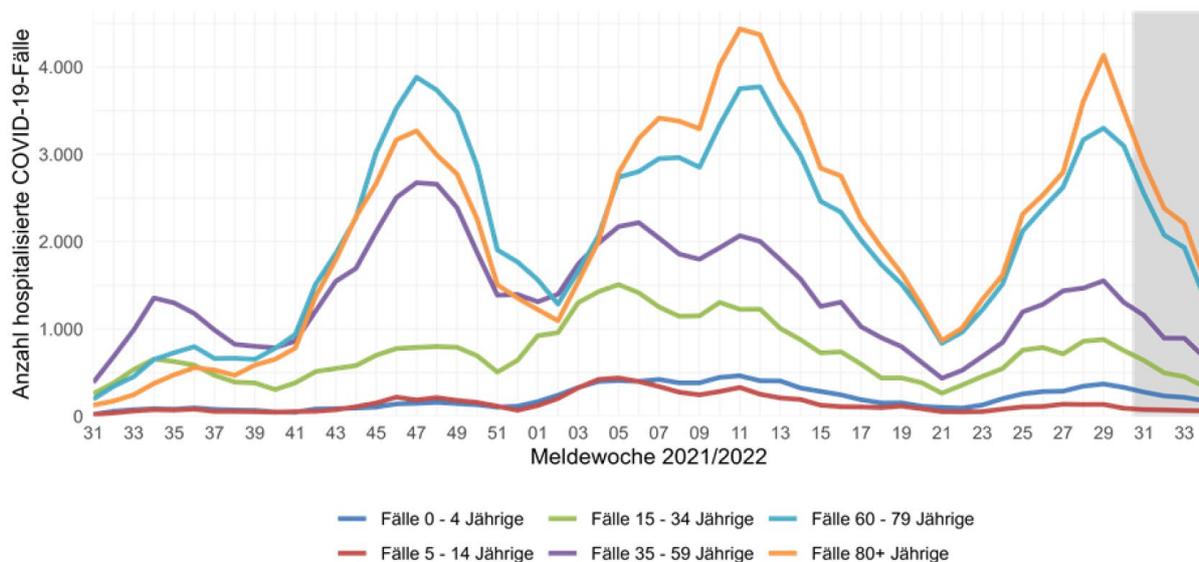


Abbildung 3-8: Darstellung der Anzahl der neu hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppen ab MW 31/2021.

Für den grau markierten Bereich ist noch mit Nachübermittlungen in erheblichem Umfang und damit mit einer Erhöhung der Anzahl zu rechnen (Datenstand 31.08.2022).

Quelle: (34)

Die sich aus der Zahl der hospitalisierten Patient:innen und der Zahl infizierter Patient:innen mit vorliegenden Informationen zum Hospitalisierungsstatus in den Meldedaten des RKI ergebende Hospitalisierungsrate über den gesamten Pandemieverlauf beträgt 4,21% (81, 128). Legt man lediglich den Zeitraum seit Ablösen der Alpha-Variante durch die Delta-Variante zugrunde (ca. ab MW 25 des Jahres 2021), ergibt sich eine Hospitalisierungsrate von 3,00%.

Als ursächlich für den Rückgang der Hospitalisierungsrate ist dabei möglicherweise auch der durch die Schutzimpfungen aufgebaute Immunschutz zu sehen. Unter der seit Jahresbeginn vorherrschenden Omikron-Variante wurden tendenziell mildere Krankheitsverläufe berichtet (16, 130, 131). Dies spiegelt sich auch in der Hospitalisierungsrate von 2,49% in dem entsprechenden Zeitraum wider (ab MW 1 des Jahres 2022). Übertragen auf die Gesamtbevölkerung berichtet das RKI derzeit eine Inzidenz von 2,3 Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner (Stand: MW 34/2022) (34).

### Zusammenfassung

Insgesamt wird für das Jahr 2022 von den in Tabelle 3-4 dargestellten Kennzahlen zur Epidemiologie der COVID-19 ausgegangen. Hinsichtlich der Zahlen zur Inzidenz im Jahr 2022 wird dabei von den extrapolierten durchschnittlichen Infektionszahlen der vergangenen 52 Wochen ausgegangen (siehe Abschnitt 3.2.3). Bei durchschnittlich 540.864 Infektionen pro Woche seit MW 35/2021, entspricht dies hochgerechnet 28.124.933 Infektionen mit dem SARS-CoV-2 im Jahr 2022 in Deutschland. Das Vorgehen begründet sich in dem Umstand, dass sich für die Faktoren, die das Infektionsgeschehen maßgeblich beeinflussen, keine Entwicklung abzeichnet, aus der sich noch für das Jahr 2022 mit Bestimmtheit eine definitive Veränderung des Infektionsgeschehens ableiten ließe.

Wie eingangs in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wird die in Abschnitt 3.2.4 dargestellte Ableitung der Zielpopulation auf Basis derzeitiger epidemiologischer Kennzahlen nur im Rahmen der Spannenobergrenze berücksichtigt. Infolgedessen werden aus den in Tabelle 3-4 genannten Kennzahlen immer jeweils diejenigen Anteile zur Bildung der Spannenobergrenze herangezogen, die mit der jeweils höheren Anzahl an Patient:innen im Anwendungsgebiet einhergehen.

Tabelle 3-4: Kennzahlen zur Epidemiologie von COVID-19 im Anwendungsgebiet

Epidemiologische Kennzahl	Anzahl/Anteil <sup>a</sup>
Anzahl SARS-CoV-2 Infektionen im Jahr 2022	<b>28.124.933</b>
Anteil hospitalisierter Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf <sup>b</sup>	<b>2,05<sup>c</sup>-2,47%</b>
Anteil asymptomatischer Infektionen	<b>11,99%</b>
Anteil Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf	<b>30,6-51,9%</b>
<p>a: Angaben im Fettdruck zeigen die Anzahl bzw. die Anteile auf, die in Abschnitt 3.2.4 zur Ableitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet herangezogen werden</p> <p>b: Es wird angenommen, dass ein Anteil von 82,1% der hospitalisierten Patient:innen zusätzlichen Sauerstoff benötigt (111)</p> <p>c: Basierend auf der Hospitalisierungsrate von 2,49% unter der Omikron-Variante</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Sowohl die Entwicklung der Infektionszahlen als auch die Charakteristika der sich daraus entwickelnden Krankheitsverläufe können durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden, die ihren Ursprung in den Eigenschaften des Virus, der Immunisierung der Gesamtbevölkerung sowie den aktuell geltenden Schutzmaßnahmen zur Eindämmung der Pandemie oder den Gegebenheiten in der Patient:innenversorgung haben.

Einen der wichtigsten Faktoren stellt dabei die Impfquote bzw. die Vollständigkeit des Impfschutzes innerhalb der deutschen Bevölkerung dar. Der individuelle Immunschutz durch die Impfung ist dabei abhängig von der Art der eingesetzten Impfstoffe sowie deren Kombination untereinander, dem zeitlichen Abstand der verabreichten Impfdosen und der Zeit seit der letzten erfolgten Impfung sowie der Spezifität des vermittelten Immunschutzes der verabreichten Impfstoffe gegenüber der jeweiligen Virusvariante.

Derzeit geht man von 77,9% Personen mit mindestens einfachem Impfschutz, 76,3% Personen mit mindestens zwei Impfungen (Grundimmunisierung) sowie 62,0% Personen mit drei Impfungen (Grundimmunisierung+1 Auffrischungsimpfung) aus (39). Zwei Auffrischungsimpfungen haben bereits 8,7% der Bevölkerung erhalten (Stand: 01.09.2022). In der Gruppe der 12- bis 17-Jährigen haben bislang 69,4% mindestens zwei, bzw. 30,9% der Personen drei Impfungen erhalten. In der Altersgruppe der 5- bis 11-Jährigen wurden 22,6% der Personen mindestens einmal und 20,1% zweimal geimpft. Mit der Aktualisierung der Empfehlungen der STIKO für diese Altersgruppe, wird nun eine Zweifachimpfung für 5-11 jährige Kinder mit engen Kontaktpersonen, die ein erhöhtes Risiko aufweisen und durch eine Impfung selbst nicht geschützt werden können, empfohlen (132). Allen weiteren gesunden 5-11-Jährigen wird eine einzelne Impfdosis empfohlen. Zudem wird allen Personen mit Vorerkrankungen (inkl. Immundefizienz) ab 5 Jahren sowie allgemein allen Personen ab 60 Jahren eine 2. Auffrischungsimpfung empfohlen (132). Diese aktualisierten Empfehlungen könnten zu einer Verbesserung der Impfquote in diesen Altersgruppen führen.

Einen weiteren maßgeblichen Faktor für das Infektions- und Krankheitsgeschehen stellt die jeweils vorherrschende Virusvariante dar. Wie in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 beschrieben, erreicht der durch die bislang überwiegend eingesetzten Impfstoffe vermittelte Immunschutz für die in jüngerer Vergangenheit vorherrschende Omikron-Variante, nicht mehr das Niveau des Schutzes gegenüber der ursprünglichen Variante. So muss derzeit davon ausgegangen werden, dass hinsichtlich einer Infektion mit der Omikron-Variante für zweifach geimpfte Personen von keinem relevanten Impfschutz mehr ausgegangen werden kann (107). Während für dreifach geimpfte Personen nach wie vor ein guter Schutz vor schwerem Verlauf und Hospitalisierung besteht (133, 134), liegt deren Schutz gegenüber der bloßen Infektion mit der Omikron-Variante mit ca. 37% vergleichsweise niedrig (107).

Die Zulassung von ersten Impfstoffen, die an die Omikron-Sublinie BA.1 bzw. die Sublinien BA.4 und BA.5 angepasst sind, ist im September 2022 erfolgt (135, 136). Deren unmittelbarer Einfluss auf das Infektionsgeschehen ist derzeit aber kaum einzuschätzen.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ist das mögliche Auftreten und Verdrängen der Omikron-Variante durch weitere künftige Varianten oder entsprechende Sublinien, welche mit einer

höheren Übertragbarkeit und/oder einem Immunescape einhergehen könnten, sowie deren jeweils variantenspezifische Pathogenität. Auch eine erneute Verbreitung bereits bekannter Varianten wie der Delta-Variante ist denkbar, wenn der erlangte Immunschutz nach Genesung von einer Infektion mit der Omikron-Variante nur unzureichend gegenüber Infektionen mit der jeweilig neu infizierenden Variante schützt.

In der Vergangenheit haben politische Maßnahmen zur Kontaktbeschränkung das Infektionsgeschehen zumindest phasenweise erfolgreich eindämmen können. Aufgrund der zunehmenden wirtschaftlichen Belastung durch diese Maßnahmen für bestimmte Gewerbe sowie einer vor dem Hintergrund des Impffortschritts tendenziell kritischer bewerteten Verhältnismäßigkeit, ist fraglich, ob der politische Wille, Maßnahmen vergleichbaren Ausmaßes erneut umzusetzen, auch in Zukunft wieder aufgebracht werden wird. Zudem ist unklar, ob entsprechende Maßnahmen womöglich mit geringerer Compliance und demnach mit geringerer Wirksamkeit einhergehen könnten.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass nicht nur die Entwicklung der einzelnen Faktoren, die das Infektionsgeschehen prägen, mitunter schwer vorhersehbar ist, sondern zum derzeitigen Stand auch deren Zusammenspiel und die sich daraus ergebenden gegenseitig verstärkenden oder abschwächenden Effekte nicht in ihrem Ausmaß bestimmbar sind. Folglich ist bei der Einschätzung des künftigen Infektions- und Krankheitsgeschehens von erheblichen Unsicherheiten auszugehen. Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird im Rahmen der Ableitung der Spannenobergrenze zur Zielpopulation für das Jahr 2022 von den durchschnittlichen Infektionszahlen der vergangenen 52 Wochen bis zum derzeitigen Stand ausgegangen (Stand: 01.09.2022, MW 34/2022) (siehe Abschnitt 3.2.4). Demgegenüber wird als Spannenuntergrenze eine Patient:innenzahl von 218.000 basierend auf dem Beschluss des G-BA zu Remdesivir im vorliegenden Anwendungsgebiet angenommen (119). Dieser Spannenuntergrenze liegen Infektionszahlen zugrunde, die noch auf einen Zeitpunkt vor dem massiven Anstieg der SARS-CoV-2 Infektionen in Deutschland durch die Omikron-Variante datieren.

Bezüglich der weiteren Entwicklung der Infektionszahlen über das Jahr 2022 hinaus, ist kurz- oder langfristig ein Übergang eines pandemischen Zustands in einen endemischen Zustand möglich. Eine verlässliche Prognose, ob und wann ein solcher Übergang in einen endemischen Zustand erfolgen könnte und wie sich dies konkret auf das Infektionsgeschehen auswirken würde, ist derzeit nicht möglich. Insgesamt ist mit fortschreitender Dauer der Pandemie jedoch davon auszugehen, dass das Virus in der Bevölkerung zunehmend auf eine durch Impfung, passive Immunisierung und/oder (mehrfache) Genesung erlangte Grundimmunität trifft, die sich abschwächend auf das Infektionsgeschehen und/oder den Krankheitsverlauf auswirken kann. Da sich entsprechende Erwartungen jedoch nicht sinnvoll quantifizieren lassen, können keine Angaben zur künftigen Entwicklung der Inzidenz von SARS-CoV-2 Infektionen oder der Zielpopulation im Anwendungsgebiet vorgenommen werden (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Annahme zur künftigen Entwicklung des Infektionsgeschehens mit SARS-CoV-2 in Deutschland über einen Zeitraum von fünf Jahren

	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Inzidenz</b>	Es können keine Angaben gemacht werden.				
<b>Prävalenz</b>	Es können keine Angaben gemacht werden.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	247.447 – 11.169.468	218.000 – 9.840.302

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

In den zurückliegenden Jahren der SARS-CoV-2 Pandemie unterlag das Infektionsgeschehen in Deutschland sehr starken Schwankungen (siehe Abschnitt 3.2.3). Diese Schwankungen begründen sich in einer Reihe von Faktoren, wie z. B. dem immer neuen Auftreten von

Virusvarianten und deren Eigenschaften, dem Immunschutz der Bevölkerung durch Impfung und/oder Genesung oder den politischen Rahmenbedingungen, zu deren künftiger Entwicklung keine verlässlichen Aussagen getroffen werden können. Zudem wird auch die Zahl der vom RKI erfassten SARS-CoV-2 Infektionen selbst durch Faktoren wie der angewandten Teststrategie, der Auslastung der Testinfrastruktur oder der Bereitschaft der Infizierten sich testen zu lassen stark beeinflusst.

Aufgrund dieser vielfältigen Unsicherheitsfaktoren ist es nicht möglich das künftige Infektionsgeschehen und/oder die Zahl der Patient:innen im Anwendungsgebiet verlässlich zu quantifizieren. Für die Zukunft sind dabei Szenarien sowohl stark sinkender Infektionszahlen möglich als auch ein noch weiter zunehmendes Infektionsgeschehen mit höheren Zahlen an SARS-CoV-2 Infizierten als im Jahr 2022. Um dennoch den Versuch unternemen zu können, diese Szenarien im Rahmen der Herleitung der Patient:innenzahlen im Anwendungsgebiet abzubilden, wird die Angabe einer breiten Spanne zur Zielpopulation als notwendig erachtet. Auf die Plausibilität eines solchen Vorgehens hat das IQWiG in dem zurückliegenden Verfahren von Nirmatrelvir/Ritonavir im Anwendungsgebiet aufgrund der sehr hohen Unsicherheiten bereits hingewiesen (137).

Im Rahmen des Verfahrens zu Remdesivir im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Beschluss vom 07.07.2022 war der G-BA von einer Spanne von 218.000 – 1.307.000 Patient:innen im Anwendungsgebiet ausgegangen (119). Da die zugrundeliegende Ableitung in einen Zeitraum fällt, in dem der im Jahr 2022 folgende starke Anstieg der Infektionszahlen durch die Omikron-Variante noch nicht erfolgt war, eignet sich diese Spanne, um ein Szenario rückläufiger Infektionszahlen abzubilden. Im Folgenden wird daher die Spannenuntergrenze aus dem Beschluss des G-BA zu Remdesivir von 218.000 Patient:innen auch zum Bilden der Spannenuntergrenze im vorliegenden Dossier herangezogen.

Demgegenüber werden zum Bilden der Spannenobergrenze die vergangenen 52 Wochen (entsprechend einem Zeitraum von MW 35/2021 bis MW 34/2022) herangezogen und somit ein Zeitraum gewählt, der das Maximum der bisher erfassten SARS-CoV-2 Infektionszahlen in Deutschland umfasst und sich so an der höchsten bisher beobachteten Infektionswelle zum Infektionsgeschehen orientiert. Die einzelnen Schritte zur Ableitung der Spannenobergrenze werden im Folgenden beschrieben. Eine Zusammenfassung der Herleitung der Patient:innenzahlen findet sich in Tabelle 3-7.

Die Grundlage der Herleitung der Spannenobergrenze bildet der Mittelwert der wöchentlichen Neuinfektionen der vergangenen 52 Wochen (gerundet 540.864 Infektionen). Der umfasste Zeitraum bildet dabei die jahreszeitliche Dynamik über ein ganzes Jahr bis zum derzeitigen Stand adäquat ab (Stand: 01.09.2022, MW 34/2022). Für das Jahr 2022 wird somit von hochgerechnet 28.124.933 Infektionen mit dem SARS-CoV-2 in Deutschland ausgegangen (128).

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab bei Patient:innen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf. Nicht umfasst von der Zielpopulation sind demnach Patient:innen, deren Infektion mit SARS-CoV-2 im

Rahmen einer Hospitalisierung unter Gabe zusätzlichen Sauerstoffs behandelt werden muss. Die durchschnittliche Hospitalisierungsrate seit der Ablösung der Alpha-Variante durch die Delta-Variante beträgt 3,00% (81, 128). Im Gegensatz dazu ergibt sich aus den Meldedaten des RKI unter der seit Jahresbeginn dominanten Omikron-Variante eine Hospitalisierungsrate von 2,49%. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die vorherrschende Virusvariante einen der wichtigsten Parameter zur Beurteilung des Hospitalisierungsrisikos darstellt. Im bisherigen Pandemieverlauf haben neu auftretende Varianten über einen Zeitraum von etwa 3 Jahren bereits mehrfach die jeweils vorherrschende Variante verdrängt. Entsprechend muss auch für die Zukunft die Möglichkeit einer solchen Verdrängung abgebildet werden. Zur Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet wird daher die geringere Hospitalisierungsrate unter der Omikron-Variante zur Bildung der Spannenobergrenze herangezogen. Zur Abgrenzung des Anteils der Patient:innen, die im Rahmen einer Hospitalisierung zusätzlichen Sauerstoff benötigen, wird ein im Zuge früherer Verfahren entsprechend berichteter Anteil von 82,1% angenommen, sodass sich für die Hospitalisierungsrate mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf ein Anteil von 2,05% ergibt (111). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 27.548.952 SARS-CoV-2 Infektionen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf im Jahr 2022.

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausgeführt, wird unter diesen SARS-CoV-2 Infektionen von einem Anteil von 88,01% der Patient:innen ausgegangen, bei denen die Infektion einen symptomatischen Verlauf nimmt. Dies entspricht einer Anzahl von 24.244.755 Infektionen mit symptomatischem Verlauf.

Bei einem Bevölkerungsanteil von 88,8% für Personen ab 12 Jahren (128, 138) ergibt sich eine entsprechende Anzahl von 21.521.134 für symptomatische COVID-19-Fälle ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf bei Personen ab 12 Jahren.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst spezifisch Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der COVID-19. Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wird in diesem Zusammenhang von einem Anteil von 51,9% Patient:innen ausgegangen, die entsprechende Risikofaktoren aufweisen (59, 128). Eine Einschränkung auf Patient:innen mit sehr hohem Risiko mit einem Anteil von 30,6% erscheint im Rahmen der Herleitung der Spannenobergrenze nicht sinnvoll und findet entsprechend nicht statt. Daraus ergibt sich für das Jahr 2022 eine Anzahl von 11.169.468 symptomatischen Infektionen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf unter Patient:innen ab 12 Jahren mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet wird zudem noch auf Patient:innen, die in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, eingeschränkt: Im Jahr 2021 waren in Deutschland 73.294.000 Personen in der GKV versichert (139). Bei einer Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Einwohner:innen (138) ergibt dies einen Anteil GKV-Versicherter von 88,1% (128).

Unter Berücksichtigung der Spannenuntergrenze aus dem Beschluss des G-BA zu Remdesivir und der oben hergeleiteten Spannenobergrenze ergibt sich daraus insgesamt eine Spanne von **218.000 – 9.840.302 Patient:innen in der Zielpopulation.**

Tabelle 3-7: Zusammenfassende Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet

	Herangezogene Anteile	Anzahl	
		Untergrenze	Obergrenze
Anzahl SARS-CoV-2 Infektionen jährlich	---	- <sup>a</sup>	28.124.933
Anzahl SARS-CoV-2 Infektionen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf jährlich	97,95%	- <sup>a</sup>	27.548.952
Anzahl symptomatische COVID-19-Fälle ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf jährlich	88,01%	- <sup>a</sup>	24.244.755
Anzahl symptomatische COVID-19-Fälle ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf jährlich ab 12 Jahren	88,8%	- <sup>a</sup>	21.521.134
Anzahl symptomatische COVID-19-Fälle ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf jährlich ab 12 Jahren mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf	51,9%	- <sup>a</sup>	11.169.468
Anzahl symptomatische COVID-19-Fälle ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf jährlich ab 12 Jahren unter GKV-Versicherten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf	88,1%	<b>218.000<sup>a</sup></b>	<b>9.840.302</b>
a: Die Angabe der Spannenuntergrenze erfolgt auf Basis des Beschlusses des G-BA zu Remdesivir im vorliegenden Anwendungsgebiet (119) Quelle: (128) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit COVID-19, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19 besteht	beträchtlich	218.000 – 9.840.302

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4A hergeleitet.

Der Zusatznutzen bezieht sich auf die gesamte in Abschnitt 3.2.3 dargestellte Zielpopulation

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Des Weiteren wurden aktuelle Leitlinien und Handlungsempfehlungen zur Prävention und Therapie von SARS-CoV-2 Infektionen und deren klinischen Manifestationen konsultiert und auf die in den Leitlinien zitierten Quellen zurückgegriffen. Spezifische Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweils aktuellen Fachinformationen (sofern verfügbar) und in medizinischen Datenbanken verfügbaren Übersichtsarbeiten entnommen. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht (letzter Recherchezeitraum: September 2022). Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie der COVID-19 und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde auf Daten des RKI zurückgegriffen ([https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/nCoV.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html)) sowie auf zurückliegende Verfahren im Anwendungsgebiet. Zu weiteren relevanten Parametern, wie beispielsweise klinischen Eigenschaften unterschiedlicher Virusvarianten, wurde darüber hinaus eine orientierende Recherche auf PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) durchgeführt. Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils von GKV-Patient:innen an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur deutschen Gesamtbevölkerung sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV (Stand: Juli 2022) verwendet (138, 139). Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 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. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292.
2. Payne S. Family Coronaviridae, Stand: 1. September 2017.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
4. Heydari H, Golmohammadi R, Mirnejad R, Tebyanian H, Fasihi-Ramandi M, Moosazadeh Moghaddam M. Antiviral peptides against Coronaviridae family: A review. *Peptides.* 2021;139:170526.
5. Tong TR. Therapies for coronaviruses. Part 2: Inhibitors of intracellular life cycle. *Expert Opin Ther Pat.* 2009;19(4):415-31.
6. Tong TR. Therapies for coronaviruses. Part I of II -- viral entry inhibitors. *Expert Opin Ther Pat.* 2009;19(3):357-67.

7. Liang R, Wang L, Zhang N, Deng X, Su M, Su Y, et al. Development of Small-Molecule MERS-CoV Inhibitors. *Viruses*. 2018;10(12).
8. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
9. Zhou TT, Wei FX. Primary stratification and identification of suspected Corona virus disease 2019 (COVID-19) from clinical perspective by a simple scoring proposal. *Mil Med Res*. 2020;7(1):16.
10. Robert-Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten, Stand: 15.7.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basisdaten.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html). [Zugriff am: 02.09.2022]
11. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
12. 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 Syst Rev*. 2021;9:CD013825.
13. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
14. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021;184(9):2348-61 e6.
15. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, Stand: 28. Oktober 2021 2021. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/43\\_21.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/43_21.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
16. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, Stand: 04. Februar 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-054l\\_S2e\\_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte\\_2022-02\\_2.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf). [Zugriff am: 09.09.2022]
17. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020. Verfügbar unter: [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/89980/cdc\\_89980\\_DS1.pdf?download-document-submit=Download](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/89980/cdc_89980_DS1.pdf?download-document-submit=Download). [Zugriff am: 15.09.2022]
18. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Stand: 02. September 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://covid19.who.int/>. [Zugriff am: 02.09.2022]
19. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - Stand 02.09.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/S\\_ept\\_2022/2022-09-02-de.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/S_ept_2022/2022-09-02-de.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 02.09.2022]
20. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 06.01.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-01-06.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-01-06.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]

21. Robert-Koch-Institut. Tägliche Übersicht zu Omikron-Fällen, Stand: 10. Januar 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Jan\\_2022/2022-01-10-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jan_2022/2022-01-10-de.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
22. Robert-Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 Stand: 26.11.2021 - Manifestationsindex. 2021. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=A84E3DF14A378D38568D5F0096C807BF.internet071?nn=13490888#doc13776792bodyText6](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=A84E3DF14A378D38568D5F0096C807BF.internet071?nn=13490888#doc13776792bodyText6). [Zugriff am: 15.09.2022]
23. World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants. Stand: August 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. [Zugriff am: 02.09.2022]
24. European Centre for Disease Prevention and Control E. Communicable Disease Threats Report, Stand: 7 January 2020. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-8-jan-2022.pdf>. [Zugriff am: 15.09.2022]
25. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 17.03.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-03-17.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-17.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
26. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 06.10.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-10-06.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-10-06.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 10.10.2022]
27. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Cossmann A, Stankov MV, et al. Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *Lancet Infect Dis.* 2022.
28. Veneti L, Bøås H, Bråthen Kristoffersen A, Stålcrautz J, Bragstad K, Hungnes O, et al. Reduced risk of hospitalisation among reported COVID-19 cases infected with the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant compared with the Delta variant, Norway, December 2021 to January 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(4):2200077.
29. Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, Stegger M, Legarth R, Møller CH, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022.
30. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S1-Leitlinie SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe. 2022. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-002l\\_S1\\_SARS-CoV-2\\_Prae-Expositionsprophylaxe\\_2022-05\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-002l_S1_SARS-CoV-2_Prae-Expositionsprophylaxe_2022-05_01.pdf). [Zugriff am: 15.09.2022]
31. Nguyen NN, Houhamdi L, Hoang VT, Stoupan D, Fournier PE, Raoult D, et al. High rate of reinfection with the SARS-CoV-2 Omicron variant. *The Journal of infection.* 2022.
32. Robert-Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 29. Juni 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Risikobewertung.html;jsessionid=71E4071F7245704FDE19EB092C4AD98A.internet052?nn=13490888](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html;jsessionid=71E4071F7245704FDE19EB092C4AD98A.internet052?nn=13490888). [Zugriff am: 15.09.2022]

33. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 30.06.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-06-30.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-06-30.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
34. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 01.09.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-09-01.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-09-01.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 02.09.2022]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8641/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Remdesivir\\_D-789\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8641/2022-07-07_AM-RL-XII_Remdesivir_D-789_TrG.pdf). [Zugriff am: 19.09.2022]
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Casirivimab/Imdevimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8875/2022-10-06\\_AM-RL-XII\\_Casirivimab-Imdevimab\\_D-810\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8875/2022-10-06_AM-RL-XII_Casirivimab-Imdevimab_D-810_TrG.pdf). [Zugriff am: 11.10.2022]
37. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). COVID-19-Impfstoffe – Übersicht über in Europa zugelassene oder im Zulassungsprozess befindliche Impfstofftypen. Stand: 1. April 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/einzelartikel/2021-covid-19-impfstoffe-zulassung.pdf?blob=publicationFile&v=4>. [Zugriff am: 15.09.2022]
38. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 12. September 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LG1\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2022-09\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf). [Zugriff am: 15.09.2022]
39. Robert-Koch-Institut. Robert-Koch-Institut. Impfdashboard- Aktueller Impfstatus. Stand: 01. September 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://impfdashboard.de/>. [Zugriff am: 02.09.2022]
40. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(26):14857-63.
41. Kaye AD, Cornett EM, Brondeel KC, Lerner ZI, Knight HE, Erwin A, et al. Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2021;35(3):269-92.
42. Robert-Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 26.11.2021. 2021. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html;jses](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jses)

- [sionid=E5C0C0DE398A059107466B5B7B61D2F8.internet061?nn=13490888.](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html)  
[Zugriff am: 09.09.2022]
43. Liu L, Li Y, Nielsen PV, Wei J, Jensen RL. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air*. 2017;27(2):452-62.
  44. Cheng Y, Ma N, Witt C, Rapp S, Wild PS, Andreae MO, et al. Face masks effectively limit the probability of SARS-CoV-2 transmission. *Science*. 2021.
  45. Lelieveld J, Helleis F, Borrmann S, Cheng Y, Drewnick F, Haug G, et al. Model Calculations of Aerosol Transmission and Infection Risk of COVID-19 in Indoor Environments. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21).
  46. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19 living guideline. Stand: 23 June 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1437469/retrieve>. [Zugriff am: 02.09.2022]
  47. McAloon C, Collins A, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039652.
  48. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-5.
  49. Robert-Koch-Institut. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. Stand: 1. September 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html). [Zugriff am: 15.09.2022]
  50. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021;23(1):14.
  51. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7.
  52. Robert-Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 06. April 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19\\_Therapie\\_Diagnose.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 09.09.2022]
  53. Robert-Koch-Institut. Welche Rolle spielt ein mögliches Hyperinflammationssyndrom bei einer schweren COVID-19-Infektion und können hieraus Konsequenzen für die Therapie gezogen werden?. Stand: 27. Juli 2020 2020. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Hyperinflammationssyndrom.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Hyperinflammationssyndrom.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
  54. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-61.
  55. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):3-11.
  56. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):821-31.
  57. Robert-Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten, Stand: 20.05.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basis](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basis)

- [daten.html;jsessionid=99C7B2B8AA99186E498E7F31E11BD7C7.internet112?nn=2386228#doc14716546bodyText5](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S2_2021_Risikogruppen_COVID_19.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
58. Cardoso CC, Rossi Á D, Galliez RM, Faffe DS, Tanuri A, Castiñeiras T. Olfactory Dysfunction in Patients With Mild COVID-19 During Gamma, Delta, and Omicron Waves in Rio de Janeiro, Brazil. *Jama*. 2022;328(6):582-3.
59. Robert-Koch-Institut. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES GEMEINSAM GETRAGEN VON RKI UND DESTATIS Journal of Health Monitoring, Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. 2021. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM\\_S2\\_2021\\_Risikogruppen\\_COVID\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S2_2021_Risikogruppen_COVID_19.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
60. Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ sowie wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaften STAKOB und AWMF. Antivirale Arzneimittel zur Therapie von COVID-19 (Behandlung von nicht-hospitalisierten Patient\*innen mit COVID-19 und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf) (9. Februar 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-arzneimittel-20220209.pdf>. [Zugriff am: 15.09.2022]
61. Barletta WA. Risk Factors of SARS-CoV-2 Infection: Global Epidemiological Study. *JMIRx Med*. 2021;2(3):e28843.
62. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044640.
63. Lithander FE, Neumann S, Tenison E, Lloyd K, Welsh TJ, Rodrigues JCL, et al. COVID-19 in older people: a rapid clinical review. *Age Ageing*. 2020;49(4):501-15.
64. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020;21(11):e13128.
65. Adams SH, Park MJ, Schaub JP, Brindis CD, Irwin CE, Jr. Medical Vulnerability of Young Adults to Severe COVID-19 Illness-Data From the National Health Interview Survey. *J Adolesc Health*. 2020;67(3):362-8.
66. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5).
67. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9.
68. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):128.
69. Rieg S, Busch HJ, Hans F, Grundmann H, Biever P, Burkle H, et al. [COVID-19-Response - Strategies of the Task-Force Coronavirus and experiences upon implementation in the management of 115 cases at the University Medical Center Freiburg]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145(10):657-64. COVID-19-Versorgung - Strategien der Taskforce Coronavirus und Erfahrungen von den ersten 115 Fällen am Universitätsklinikum Freiburg.

70. Rana R, Tripathi A, Kumar N, Ganguly NK. A Comprehensive Overview on COVID-19: Future Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:744903.
71. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-78.
72. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
73. Mir T, Almas T, Kaur J, Faisaluddin M, Song D, Ullah W, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem review of pathophysiology. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;69:102745.
74. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1504-7.
75. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-7.
76. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Neurologische Manifestationen bei COVID-19 - Update vom 20.12.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinien/neurologische-manifestationen-bei-covid-19/>. [Zugriff am: 15.09.2022]
77. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622-9.
78. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Stand: 01.03.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>. [Zugriff am: 09.05.2022]
79. World Health Organization (WHO). Expanding our understanding of post COVID-19 condition: report of a WHO webinar. Stand: 9 Februar 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025035>. [Zugriff am: 11.05.2022]
80. Ruggiero V, Aquino RP, Del Gaudio P, Campiglia P, Russo P. Post-COVID Syndrome: The Research Progress in the Treatment of Pulmonary sequelae after COVID-19 Infection. *Pharmaceutics.* 2022;14(6).
81. Robert-Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median Stand: 31.08.2022 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Daten/Klinische\\_Aspunkte.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspunkte.html). [Zugriff am: 02.09.2022]
82. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: September 2022.
83. Robert-Koch-Institut. DIVI Intensivregister - Zeitreihen, Stand 05.09.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.intensivregister.de/#/aktuelle-lage/zeitreihen>. [Zugriff am: 05.09.2022]
84. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):853-62.

85. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz und Kreislaufforschung e.V. (DKG). Schwere COVID-19-Fälle auf der Intensivstation. 2021. Verfügbar unter: <https://dggk.org/pressemitteilungen/2021-jahrestagung-pressemitteilungen/2021-jt-statements/2021-jt-statements-tag1/schwere-covid-19-faelle-auf-der-intensivstation/>. [Zugriff am: 15.09.2022]
86. Placais L, Richier Q, Noel N, Lacombe K, Mariette X, Hermine O. Immune interventions in COVID-19: a matter of time? Mucosal Immunol. 2021.
87. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). COVID-19 Leitlinien / Handlungsempfehlungen. 2022. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html>. [Zugriff am: 05.09.2022]
88. Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ sowie wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaften STAKOB und AWMF und COVRIIN. COVID-19 Präexpositionsprophylaxe zur Vermeidung eines schweren Verlaufs von COVID-19 bei immundefizienten, nicht infizierten Personen mit eingeschränkter Immunantwort auf Schutzimpfungen (4. April 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-praeexpositionsprophylaxe-20220404-final.pdf>. [Zugriff am: 15.09.2022]
89. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. Stand 16. September 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/362843/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5-eng.pdf>. [Zugriff am: 10.10.2022]
90. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Veklury® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: September 2022.
91. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: September 2022.
92. European Medicines Agency (EMA). EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19. 2021. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>. [Zugriff am: 01.09.2022]
93. Roche Registration GmbH. Fachinformation Ronapreve 300® mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: März 2022.
94. European Medicines Agency (EMA). EPAR - product information Regkirona (Regdanvimab), Stand 21.07.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_de.pdf). [Zugriff am: 01.09.2022]
95. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juli 2022.
96. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Coronavirus und COVID-19, Biomedizinische Arzneimittel. 2022. Verfügbar unter: [https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms\\_pos=5](https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=5). [Zugriff am: 15.09.2022]
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1404, Sotrovimab (COVID-19). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5784/2022-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Sotrovimab\\_D-817.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5784/2022-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sotrovimab_D-817.pdf). [Zugriff am: 21.09.2022]

98. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Huang Y, Wang M, et al. Antibody Evasion Properties of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages. *Nature*. 2022:10.1038/s41586-022-04594-4. 3 Mar. 2022.
99. Touret F, Baronti C, Pastorino B, Villarroel PMS, Ninove L, Nougairède A, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2. 2022.
100. Zhou H, Tada T, Dcosta BM, Landau NR. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 by Therapeutic Monoclonal Antibodies. *bioRxiv*. 2022:2022.02.15.480166.
101. 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.
102. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022.
103. Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, Fujita S, Uriu K, Ito J, et al. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(7):942-3.
104. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022.
105. AstraZeneca AB. New data published in The New England Journal of Medicine show Evusheld retains neutralising activity against Omicron subvariants, including BA.5. 2022. Verfügbar unter: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/statements/2022/evusheld-retains-neutralising-activity-against-omicron-subvariants.html>. [Zugriff am: 01.09.2022]
106. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(5):468-70.
107. Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay JB, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta symptomatic infection and severe outcomes. *medRxiv*. 2022:2021.12.30.21268565.
108. Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, Sy LS, Talarico CA, Tian Y, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nature Medicine*. 2022.
109. Luring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ*. 2022;376:e069761.
110. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA updates Sotrovimab emergency use authorization; Stand: 05.04.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>. [Zugriff am: 15.09.2022]
111. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A - Remdesivir (Veklury®), 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. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5436/2022\\_01\\_14\\_Modul3A\\_Remdesivir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5436/2022_01_14_Modul3A_Remdesivir.pdf). [Zugriff am: 15.09.2022]

112. Merck Sharp & Dohme B.V. Bedingungen oder Einschränkungen für den Gebrauch für nicht zugelassenes Produkt Lagevrio (Molnupiravir). Stand: November 2021. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/2021-12-30\\_Lagevrio\\_rzteinformation.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/2021-12-30_Lagevrio_rzteinformation.pdf). [Zugriff am: 15.09.2022]
113. Chen RE, Zhang X, Case JB, Winkler ES, Liu Y, VanBlargan LA, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med.* 2021;27(4):717-26.
114. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE, Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by several therapeutic monoclonal antibodies. *Nature Medicine.* 2022;28:490–5.
115. Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell.* 2021;184(16):4220-36 e13.
116. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Kapitel 2.8.2 Influenza [Gesundheit in Deutschland, 2015]. 2022. Verfügbar unter: [https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=25343](https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=25343). [Zugriff am: 15.09.2022]
117. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 B - Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5673/2022\\_04\\_07\\_Modul3B\\_Cas\\_Im\\_2067.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5673/2022_04_07_Modul3B_Cas_Im_2067.pdf). [Zugriff am: 07.10.2022]
118. PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A - Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5857/2022\\_06\\_28\\_Modul3A\\_Nirmatrelvir\\_Ritonavir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5857/2022_06_28_Modul3A_Nirmatrelvir_Ritonavir.pdf). [Zugriff am: 01.09.2022]
119. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5522/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Remdesivir\\_D-789\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5522/2022-07-07_AM-RL-XII_Remdesivir_D-789_BAnz.pdf). [Zugriff am: 07.10.2022]
120. Robert-Koch-Institut. Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2) - Referenzdefinition. 2020. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Falldefinition.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Falldefinition.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
121. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - Stand 22.12.2020 2020. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Dez\\_2020/2020-12-22-de.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Dez_2020/2020-12-22-de.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
122. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - Stand 26.04.2021 2021. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Apr\\_2021/2021-04-26-de.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Apr_2021/2021-04-26-de.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]

123. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - Stand 09.12.2021 2021. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2021-12-09.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-12-09.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
124. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 24.03.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-03-24.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-24.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
125. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 28.07.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-07-28.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-07-28.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 01.09.2022]
126. Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19. 2019. Verfügbar unter: <https://influenza.rki.de/saisonberichte/2018.pdf>. [Zugriff am: 15.05.2022]
127. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 28.04.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-04-28.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-04-28.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
128. AstraZeneca AB. Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet. 2022.
129. Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heininger U, Kling K, et al. Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die COVID-19-Impfempfehlung. 2020(2):3--63.
130. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2021;116:38-42.
131. Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, Klonoff DC. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics. European review for medical and pharmacological sciences. 2021;25(24):8012-8.
132. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung Stand: 18.08.2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/33\\_22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/33_22.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 01.09.2022]
133. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker LG, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. N Engl J Med. 2021.
134. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529). 2022. Verfügbar unter: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron\\_severity\\_update.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf). [Zugriff am: 09.05.2022]

135. European Medicines Agency (EMA). Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>. [Zugriff am: 12.10.2022]
136. European Medicines Agency (EMA). First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>. [Zugriff am: 07.10.2022]
137. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1429, Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5860/2022-07-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nirmatrelvir-Ritonavir\\_D-835.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5860/2022-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nirmatrelvir-Ritonavir_D-835.pdf). [Zugriff am: 07.10.2022]
138. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Stand: 31.12.2021. 2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=&step=&titel=&levelid=&acceptscookies=false>. [Zugriff am: 12.07.2022]
139. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF21 Bund. Stand: Juni 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf). [Zugriff am: 15.09.2022]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patienten **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tixagevimab/ Cilgavimab (EVUSHELD®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen	1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Gemäß Fachinformation ist die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®) nur zur i. m. Anwendung bestimmt (1).

Tixagevimab und Cilgavimab müssen als separate, aufeinanderfolgende i. m.-Injektionen an verschiedenen Injektionsstellen in zwei verschiedene Muskeln verabreicht werden, vorzugsweise in die Gesäßmuskeln.

Zum Zeitpunkt des Beratungsgespräches beim G-BA am 11.08.2021 lagen aufgrund der dynamischen Pandemiesituation, des Wissenstandes zum Krankheitsgeschehen von COVID-19 und der therapeutischen Interventionsoptionen noch keine eindeutige Therapieempfehlung für die Behandlung von *„Erwachsene mit leichter bis moderater, symptomatischer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19), die aufgrund von COVID-19 noch nicht hospitalisiert werden müssen“* vor, sodass entsprechend vom G-BA als zVT eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt wurde (2). Im Rahmen der Zulassung hat sich der Wortlaut der Population im Anwendungsgebiet wie folgt geändert: *„Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht“* (1). AstraZeneca erachtet die vom G-BA genannte zVT auch für das vorliegende Anwendungsgebiet als relevant.

Zum aktuellen Zeitpunkt erfolgen in den gültigen Leitlinien alle Empfehlungen zur medikamentösen Therapie unter dem Vorbehalt, dass es sich um eine sehr dynamische Situation handelt und zudem die zugrunde liegenden Studien nicht unter Bedingungen der Dominanz der Omikron-Virusvariante durchgeführt wurden (3, 4). Laut der aktuellen S2e-Leitlinie sind für junge, ansonsten gesunde Menschen, die sich mit dem SARS-CoV-2 infiziert haben, in der Regel supportive Maßnahmen ausreichend (3). Für alte oder vorerkrankte Patient:innen, welche ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben, bieten sich derzeit verschiedene Therapieoptionen an (vgl. Abschnitt 3.1.2 und Abschnitt 3.2.2).

Eine Therapieentscheidung wird in der aktuellen Situation von Ärzt:innen in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und der damit einhergehenden Symptomatik sowie unter Berücksichtigung der zu diesem Zeitpunkt geltenden Behandlungsempfehlungen und neusten therapeutischen Erkenntnissen patientenindividuell getroffen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patienten pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patienten pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patienten pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patienten für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patienten (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patienten (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tixagevimab/ Cilgavimab (EVUSHELD®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	1	2 Umkartons Tixagevimab/ Cilgavimab à: • 150 mg Tixagevimab (100 mg/ml) • 150 mg Cilgavimab (100 mg/ml)	600 mg Tixagevimab/Cilgavimab: • 300 mg Tixagevimab (100 mg/ml) • 300 mg Cilgavimab (100 mg/ml)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	Patientenindividuell unterschiedlich		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jeder EVUSHELD®-Umkarton enthält zwei Durchstechflaschen mit 150 mg Tixagevimab in 1,5 ml (100 mg/ml) und 150 mg Cilgavimab in 1,5 ml (100 mg/ml).

Die empfohlene Dosierung der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende Injektionen von je 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab (1). Somit wird pro Gabe der Inhalt zweier Umkartons verabreicht.

Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe fällt der Jahresverbrauch patientenindividuell unterschiedlich aus.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	2.496,76 €	2.355,69 € <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>		
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Berücksichtigt wurden Apothekenrabatt (1,77 €) sowie Herstellerrabatt (139,30 €). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-12 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19% Mehrwertsteuer) zu den patient:innen- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 08.09.2022. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7% auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer (MwSt.)
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

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

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patienten erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tixagevimab/ Cilgavimab (EVUSHELD®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	keine	keine	keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	Patientenindividuell unterschiedlich		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Dossievorlage sollen in den Kosten für zusätzliche Leistungen nur die Leistungen aufgeführt werden, die zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT regelhaft unterschiedlich sind. Analog zum Vorgehen des G-BA werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen inkl. Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sofern klinisch angezeigt) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht abgebildet.

Sowohl bei der Behandlung mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab als auch unter der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden supportive Maßnahmen begleitend eingesetzt. Entsprechend bestehen bei der Anwendung keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Folglich fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Nicht zutreffend	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patienten sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patienten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Tixagevimab/ Cilgavimab (EVUSHELD®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	Keine	0,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	Keine	0,00 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patienten pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Tixagevimab/ Cilgavimab (EVUSHELD®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	4.711,38 €	Keine	Keine	4.711,38 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	Patientenindividuell unterschiedlich			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere

*auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Kontraindikationen**

Es bestehen keine Kontraindikationen, die über die in der Fachinformation der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®) genannten Gegenanzeigen hinausgehen (siehe auch Abschnitt 3.4.1, (1)).

Insgesamt ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen.

### **Therapieabbrüche**

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab im Versorgungsalltag. Daher werden als Näherung die Abbruchraten der Zulassungsstudien herangezogen.

Aus den durchgeführten klinischen randomisierten Studien (siehe Modul 4A) sind für Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo keine erhöhten Abbruchquoten wegen unerwünschter Ereignisse oder Abbrüche der Studienmedikation beobachtet worden.

Da eine Übertragung dieser Daten auf den realen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nur eingeschränkt möglich ist, können diese Daten zu einer Quantifizierung der Versorgungsanteile nicht herangezogen werden.

### **Patient:innenpräferenzen**

Es liegen keine Daten zu Patient:innenpräferenzen im betrachteten Anwendungsgebiet vor. Datenbasierte Aussagen hierzu können daher nicht getroffen werden.

### **Versorgungsbereich**

Die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab ist zugelassen zur Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19 besteht. Dies umfasst grundsätzlich die Gabe sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das oberste Ziel aller Prophylaxe- und Therapieoptionen ist es, die nach wie vor sehr hohen Infektionszahlen dauerhaft zu senken, schwere Erkrankungen und Todesfälle zu minimieren sowie Langzeitfolgen zu vermeiden (5). Als übergeordnete Strategie gilt dabei die Immunisierung der Bevölkerung durch Impfung. Dazu stehen derzeit fünf entsprechende Impfstoffe der pharmazeutischen Unternehmen Biontech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Johnson & Johnson und Novavax in der EU zur Verfügung. Zum aktuellen Zeitpunkt geht man von 77,9% Personen mit mindestens einfachem Impfschutz, 76,3% Personen mit mindestens zwei Impfungen (Grundimmunisierung) sowie 62,0% Personen mit drei Impfungen (Grundimmunisierung + eine Auffrischungsimpfung) aus. 8,7% der Bevölkerung haben bereits zwei Auffrischungsimpfungen erhalten (Stand: 01.09.2022). Laut aktueller Datenlage und veröffentlichter Inzidenzwerte nach Impfstatus infizieren sich weniger Geimpfte als Ungeimpfte (6).

Die weitere Entwicklung der Inzidenz der SARS-CoV-2 Infektionen ist abhängig von den biologischen Eigenschaften des Virus, dessen Veränderungen und Infektiosität sowie einer Reihe weiterer Variablen (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.3). Das mögliche Auftreten und Verdrängen der Omikron-Variante durch neue künftige Varianten, welche mit einer höheren Übertragbarkeit und/oder einem Immunescape einhergehen könnten, stellt somit einen wichtigen, derzeit jedoch nicht quantifizierbaren Faktor dar.

Darüber hinaus stehen den Patient:innen im Anwendungsgebiet neben der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab noch weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Diese umfassen eine Therapie mit antiviralen Wirkstoffen wie Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir; der monoklonale Antikörper Sotrovimab wird derzeit in der aktuellen S3-Leitlinie nicht mehr empfohlen (3, 4). Von weiteren Zulassungen im Anwendungsgebiet ist auszugehen. Aus den bisherigen Verordnungen der verfügbaren Wirkstoffe zeichnet sich dabei ein eher zögerlicher Einsatz ab. So gehen Schätzungen beispielsweise davon aus, dass bis Ende März 2022 lediglich 4.225 Packungen der Wirkstoffe Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir verabreicht wurden (7). Dabei ist nicht davon auszugehen, dass die Verfügbarkeit der Wirkstoffe einen limitierenden Faktor dargestellt hat. So wurden bisher nur 43.000 Packungen Nirmatrelvir/Ritonavir an die Apotheken ausgeliefert, obwohl beim pharmazeutischen Großhandel ca. 460.000 Therapieeinheiten bevorratet sind (Stand: KW 30/2022) (8). Aufgrund der hohen Inzidenzen zu Jahresbeginn ist zudem davon auszugehen, dass auch die Zahl der Patient:innen im Anwendungsgebiet der beiden Arzneimittel keinen limitierenden Faktor für deren Einsatz bedeutet hat. Basierend auf den Erfahrungen mit den bisher verfügbaren Wirkstoffen könnte hinsichtlich des Einsatzes der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab demnach auch von einer geringeren Zahl an Verordnungen im Vergleich zur Population im Anwendungsgebiet ausgegangen werden.

Gemäß Fachinformation sollte eine Therapie mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab so schnell wie möglich nach einem positiven Virustest auf SARS-CoV-2 und innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der Symptome angewendet werden (1). Erfolgt die Diagnose einer SARS-CoV-2 Infektion nicht zeitnah und/oder suchen die Patient:innen zu spät eine Ärztin oder einen Arzt auf, kann eine entsprechende Gabe der

Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab womöglich nicht mehr im empfohlenen Zeitrahmen geschehen und entfallen. Es ist also möglich, dass entsprechende Vorgaben in der Fachinformation zu einer Reduktion der tatsächlich verabreichten Dosen der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab führen können.

Insgesamt sind daher für die Versorgung mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab geringere Patient:innenzahlen als die in Abschnitt 3.2.4 genannten maximalen Patient:innenzahlen im Anwendungsgebiet zu erwarten. Dementsprechend würden sich auch die erwarteten Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population gegenüber den theoretisch maximalen Kosten reduzieren.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Alle Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurden der aktuell gültigen Fachinformation entnommen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe-Einträge (Stand: 01.09.2022) sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet (9).

Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste in Abschnitt 3.3.8 aufgelistet.

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

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

*allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: September 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 20201-B-176. AZD7442 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer COVID-19. 2021.
3. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, Stand: 04. Februar 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-054l\\_S2e\\_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte\\_2022-02\\_2.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf). [Zugriff am: 09.09.2022]
4. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 12. September 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LG1\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2022-09\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf). [Zugriff am: 15.09.2022]
5. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 06.01.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-01-06.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-01-06.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 15.09.2022]
6. Robert-Koch-Institut. Inzidenz aufgrund von COVID-19 hospitalisierter Fälle pro 100.000 nach Altersgruppe und Impfstatus. Stand 29.08.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Daten/Inzidenz\\_Impfstatus.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Inzidenz_Impfstatus.html). [Zugriff am: 19.09.2022]
7. Pharmazeutische Zeitung. Covid-19-Arzneimittel - Ärzte verordnen Paxlovid bislang sehr verhalten. 2022. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/aerzte-verordnen-paxlovid-bislang-sehr-verhalten-132441/>. [Zugriff am: 15.09.2022]
8. Pharmazeutische Zeitung. Droht die Vernichtung tausender Paxlovid-Packungen? 2022. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/droht-die-vernichtung-tausender-paxlovid-packungen-135032/>. [Zugriff am: 15.09.2022]
9. AstraZeneca AB. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2022.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind die Fach- und Gebrauchsinformation in ihrer Gesamtheit von Bedeutung. Die Gebrauchsinformation basiert auf der Fachinformation und ist in Bezug auf die Anwendungshinweise als inhaltsidentisch anzusehen.

Die Fachinformation von EVUSHELD® nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung im Rahmen der Indikation Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer Coronavirus-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht (1):

#### Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

##### *Dosierung*

##### *Behandlung*

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab (Tabelle 3-17), angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen.

EVUSHELD sollte so schnell wie möglich nach einem positiven Virustest auf SARS-CoV-2 und innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten von COVID-19-Symptomen angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosis

Indikation	EVUSHELD-Dosis Tixagevimab + Cilgavimab	Antikörperdosis	Anzahl benötigter Durchstechflaschen <sup>a</sup>	Entnahmehvolumen der Durchstechflasche
Behandlung	300 mg + 300 mg (2 Packungen EVUSHELD)	Tixagevimab 300 mg	2 Durchstechflaschen (dunkelgrauer Verschluss)	3,0 ml
		Cilgavimab 300 mg	2 Durchstechflaschen (weißer Verschluss)	3,0 ml
a: Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme von 150 mg (1,5 ml) zu ermöglichen.				

*Ältere Patient:innen*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Nierenfunktionsstörung*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Leberfunktionsstörung*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Kinder und Jugendliche*

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVUSHELD bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

EVUSHELD ist nur zur i. m. Anwendung bestimmt.

Tixagevimab und Cilgavimab müssen als separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen an verschiedenen Injektionsstellen in zwei verschiedene Muskeln verabreicht werden, vorzugsweise in die Gesäßmuskeln.

Jeder EVUSHELD Umkarton enthält zwei Durchstechflaschen:

- Tixagevimab-Injektionslösung (dunkelgrauer Verschluss der Durchstechflasche);
- Cilgavimab-Injektionslösung (weißer Verschluss der Durchstechflasche).

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

**Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****Rückverfolgbarkeit***

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

### ***Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie***

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden mit monoklonalen Antikörpern beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine Behandlung mit geeigneten Arzneimitteln und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten.

### ***Kardiovaskuläre und/oder thromboembolische Ereignisse***

In der PROVENT-Studie traten bei den Teilnehmern im EVUSHELD-Arm mehr schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse auf im Vergleich zu denen im Placebo-Arm (0,7% gegenüber 0,3%), insbesondere koronare Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt). Ein geringeres Ungleichgewicht wurde bei schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen (0,5% gegenüber 0,2%) beobachtet. Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte kardiovaskuläre Risikofaktoren und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese, die das Auftreten solcher Ereignisse erklären könnten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen EVUSHELD und diesen Ereignissen wurde nicht festgestellt.

Die Risiken und der Nutzen sollten vor Beginn der Behandlung mit EVUSHELD bei Personen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre oder thromboembolische Ereignisse abgewogen werden. Die Patient:innen sollten auf Anzeichen oder Symptome hingewiesen werden, die auf ein kardiovaskuläres Ereignis hindeuten (insbesondere Brustschmerzen, Dyspnoe, Unwohlsein, Benommenheit oder Ohnmacht) und sollten sich unverzüglich an einen Arzt wenden, wenn solche Symptome auftreten.

### ***Klinisch signifikante Blutgerinnungsstörungen***

Wie alle i. m. Injektionen sollte EVUSHELD bei Patient:innen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Gerinnungsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

### ***Antivirale Resistenz***

Die klinischen Studien mit EVUSHELD wurden durchgeführt, als Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Varianten dominierend waren. Die Wirksamkeit von Tixagevimab und Cilgavimab gegen einige zirkulierende SARS-CoV-2 Varianten mit verminderter *In-vitro*-Empfindlichkeit ist ungewiss (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Basierend auf klinischen Daten von PROVENT wird die Schutzdauer nach Anwendung einer EVUSHELD-Einzeldosis (150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab) auf mindestens 6 Monate geschätzt. Aufgrund der beobachteten Abnahme der *In-vitro*-Neutralisationsaktivität gegen die Omikron-Subvarianten BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 und BA.5 ist die Schutzdauer von EVUSHELD für diese Subvarianten derzeit nicht bekannt.

### ***COVID-19-Impfstoffe***

Eine Präexpositionsprophylaxe mit EVUSHELD ist kein Ersatz für eine Impfung bei Personen, für die eine COVID-19-Impfung empfohlen wird.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es ist nicht zu erwarten, dass EVUSHELD durch Leberenzyme metabolisiert oder über die Nieren ausgeschieden wird. Tixagevimab und Cilgavimab werden nicht renal ausgeschieden oder durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) metabolisiert; daher sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die über die Nieren ausgeschieden werden oder die Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind, unwahrscheinlich.

Basierend auf einer pharmakokinetischen (PK)-Modellierung hatte eine COVID-19-Impfung nach Anwendung von EVUSHELD keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von EVUSHELD.

Basierend auf einer PK-Modellierung hatte ein immungeschwächter Zustand keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von EVUSHELD.

***Pharmakodynamische Wechselwirkungen***

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tixagevimab und Cilgavimab bei Schwangeren vor.

Mit Tixagevimab und Cilgavimab wurden keine präklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). In Gewebekreuzreaktivitätsstudien mit Tixagevimab und Cilgavimab unter Verwendung von humanem fötalem Gewebe wurde keine klinisch bedenkliche Bindung festgestellt. Humane Immunglobulin-G1-(IgG1)Antikörper passieren bekanntermaßen die Plazenta. Deshalb haben Tixagevimab und Cilgavimab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Der potenzielle Behandlungsnutzen oder das Risiko eines plazentaren Übergangs von Tixagevimab und Cilgavimab auf den sich entwickelnden Fötus ist nicht bekannt.

EVUSHELD sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Tixagevimab und Cilgavimab in die Muttermilch übergehen. Es ist jedoch bekannt, dass maternales IgG während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergeht.

Da Tixagevimab und Cilgavimab direkt auf das Spike-Protein von SARS-CoV-2 abzielen und angesichts der geringen systemischen Resorption nach oraler Einnahme von Antikörpern, kann die Anwendung von EVUSHELD während der Stillzeit erwogen werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Tixagevimab und Cilgavimab auf die menschliche Fertilität vor. Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in den Tierstudien nicht untersucht.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

EVUSHELD hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

In Phase-3-Studien zur Prophylaxe haben insgesamt 4.210 erwachsene Teilnehmer 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab als i. m. Injektion erhalten. Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$ ) waren Reaktionen an der Injektionsstelle (1,3%) und Überempfindlichkeit (1,0%).

In einer Phase-3-Studie zur Behandlung haben insgesamt 452 nicht-hospitalisierte erwachsene Patient:innen mit leichter bis mittelschwerer COVID-19-Erkrankung 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab als i. m. Injektion erhalten. Das Gesamtsicherheitsprofil ähnelte dem, das für die Teilnehmer berichtet wurde, die in den Studien zur Prophylaxe 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab erhielten. Die häufigste Nebenwirkung ( $\geq 1\%$ ) war eine Reaktion an der Injektionsstelle (2,4%).

#### ***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Die Nebenwirkungen in Tabelle 3-18 sind nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA SOC	Nebenwirkung	Häufigkeit <sup>a</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit <sup>b</sup>	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Injektionsbedingte Reaktion <sup>c</sup>	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>d</sup>	Häufig
<sup>a</sup> Die Häufigkeiten basieren auf der Exposition gegenüber 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab aus den gepoolten Daten der Studien zur Prophylaxe. <sup>b</sup> Einschließlich der bevorzugten Begriffe Hautausschlag und Urtikaria. <sup>c</sup> Zur Beschreibung der unter dem bevorzugten Begriff Injektionsbedingte Reaktion berichteten Ereignissen gehören Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Rötung, Beschwerden oder Schmerzen in der Nähe der Injektionsstelle. <sup>d</sup> Einschließlich der bevorzugten Begriffe Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Verhärtung an der Injektionsstelle.		

### *Kinder und Jugendliche*

Für Kinder und Jugendliche <18 Jahre liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Tixagevimab und Cilgavimab. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Zustandes der Patient:innen.

In klinischen Studien wurden i. m. Dosen von jeweils bis zu 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab und intravenöse Dosen von jeweils bis zu 1500 mg Tixagevimab und Cilgavimab ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im European Public Assessment Report für EVUSHELD® ist folgende Anforderung in Anhang IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und Anhang IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) enthalten:

#### **Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

#### **Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports [PSURs])***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-19 aufgeführt (2).

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahme zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Fehlende Informationen</b>		
Einsatz bei schwangeren Frauen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Beobachtungsstudie nach der Zulassung an Frauen, die EVUSHELD® während der Schwangerschaft erhielten Finaler Bericht: 31.12.2027

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Informationen aus der EVUSHELD<sup>®</sup> Fachinformation (1) sowie der EPAR-Produktinformation (2).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD<sup>®</sup> 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: September 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report (EPAR) - Evusheld (Tixagevimab/Cilgavimab). Stand: 15.09.2022.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend			

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

Die Fachinformation hat den Stand September 2022 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patientengleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: September 2022.