

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sipavibart (KAVIGALE®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.02.2025

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 12 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 12 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 12 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2..... | 13 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 13 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 12 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 13 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung der Strukturproteine des SARS-CoV-2 Virions | 7 |
| Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des Replikationszyklus des SARS-CoV-2..... | 9 |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung des monoklonalen Antikörpers Sipavibart | 11 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ACE-2 | Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (angiotensin-converting enzyme 2) |
| ATC | Anatomisch-therapeutisch-chemische(s) Klassifikation(ssystem) |
| CoV | Coronavirus |
| COVID-19 | Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019) |
| E-Protein | Hüllprotein (envelope protein) |
| ER | Endoplasmatisches Retikulum |
| Fc | Fragment crystallisable |
| IFA | Informationsstelle für Arzneispezialitäten |
| IgG | Immunglobulin G |
| i.m. | Intramuskulär |
| i.v. | Intravenös |
| M-Protein | Membranprotein |
| mAb | Monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody) |
| mRNA | Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid) |
| N-Protein | Nukleokapsid-Strukturprotein |
| NSP | Nichtstrukturproteine |
| NTD | N-terminale Domäne |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RBD | Rezeptor-Bindedomäne (Receptor Binding Domain) |
| RNA | Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid) |
| S-Protein | Spike-Protein |
| SARS | Severe Acute Respiratory Syndrome |
| SARS-CoV-2 | Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Type 2 |
| sg | Sub-genomisch (subgenomic) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| STIKO | Ständige Impfkommission |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|-------------------|
| Wirkstoff: | Sipavibart |
| Handelsname: | KAVIGALE® |
| ATC-Code: | J06BD09 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---|------------------|------------------|--|
| PZN 19457038 | EU/1/24/1900/001 | 2 mL (150 mg/mL) | Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche mit 300 mg Sipavibart in 2 mL (150 mg/mL). |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Sipavibart (KAVIGALE[®], Entwicklungsname AZD3152) ist ein langwirksamer neutralisierender monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody, mAb) zur intramuskulären Injektion (i.m.) oder intravenösen (i.v.) Infusion, der gemäß Fachinformation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (*coronavirus disease 2019*, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind (1).

Vertreter der Familie der Coronaviridae sind große, von einer Membranhülle umgebene Viren mit einem Genom aus einzelsträngiger Ribonukleinsäure (ribonucleic acid, RNA) positiver Orientierung (2-5). Coronaviren (CoV) sind unter Säugetieren weit verbreitet, verursachen aber bei Säugern meist nur milde Infektionen der Atemwege oder des Darms (4, 5).

Das virale Genom der CoV kodiert die sogenannten Spike (S)-Proteine, die Hüllproteine (Envelope Proteine, E-Protein), die Membran (M)-Proteine und die Nukleokapsid (N)-Strukturproteine (Abbildung 1) (5). Die Hüllmembran der CoV zeichnet sich durch die Präsenz charakteristischer, 16-21 nm großer Glykoproteinspitzen (S-Glykoproteine) aus, welche sich über die gesamte Oberfläche der Membranhülle verteilen und CoV ihr prägnantes Erscheinungsbild verleihen (2, 4, 6).

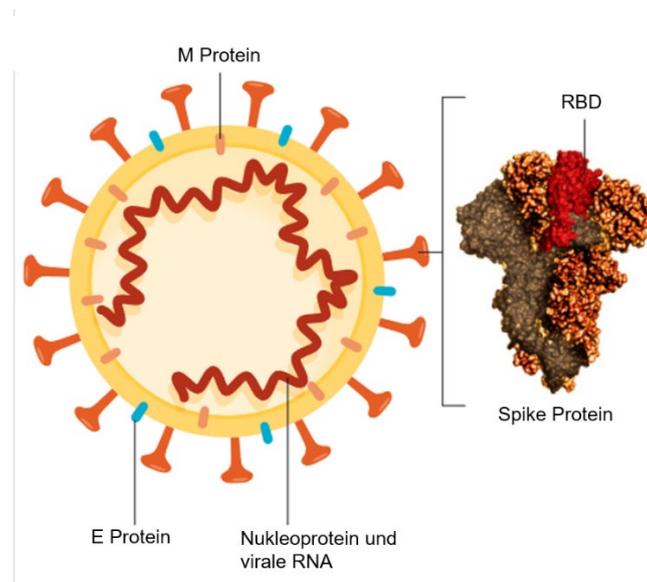


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Strukturproteine des SARS-CoV-2 Virions

Dargestellt sind die Lipidmembran, die Nukleoprotein-gebundene genomische RNA, die in der Membran lokalisierten E- und M-Proteine und das die Virushülle bedeckende Spike-Protein. Die trimere Struktur und die Lokalisation der RBD des SARS-CoV-2 Spike-Proteins sind ebenfalls dargestellt (rechte Seite).

Quelle: modifiziert nach (7)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Gegensatz zu den meisten zirkulierenden CoV vermehrt sich das Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) häufig auch in den unteren Atemwegen. Das Spektrum durch SARS-CoV-2 verursachter Krankheiten beim Menschen reicht somit von leichten Erkältungskrankheiten bis hin zu mitunter lebensbedrohlichen schwer verlaufenden Pneumonien, schweren Beeinträchtigungen der Atemwegsfunktion, Multiorganversagen und der Ausbildung eines systemischen, inflammatorischen Response-Syndroms (8-10).

Das SARS-CoV-2, das innerhalb der Familie der CoV dem Genus Betacoronavirus zuzuordnen ist (11, 12), trat im Jahr 2019 erstmalig auf und zirkuliert seit Ende 2019 weltweit. Ab Beginn der pandemischen Lage im März 2020 wurden der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) bisher (Stand: 20. November 2024) mehr als 776 Millionen bestätigte Fälle von SARS-CoV-2 Infektionen, darunter über sieben Millionen Todesfälle mit Corona, gemeldet (13).

COVID-19 ist die klinische Manifestation einer latenten Infektion mit SARS-CoV-2, womit die SARS-CoV-2 Spezies nun zu den insgesamt sieben bekannten humanpathogenen CoV-Spezies zählt (10, 14-16). Aufgrund ihrer Fähigkeit zur homologen Rekombination ist es den CoV möglich, ihr Wirtsspektrum leicht zu erweitern, indem sie die Artengrenze überspringen und, über die Etablierung viraler Varianten, der Immunantwort des Wirtes entgehen (3, 12, 17).

Der Lebenszyklus des Coronavirus SARS-CoV-2

Die Aufnahme des Viruspartikels in seine Wirtszelle wird über die S-Proteine (Spike-Protein) vermittelt, welche die Gesamtoberfläche der viralen Hüllmembran besetzen und an Bindungsdomänen der Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE-2)-Rezeptoren auf der Oberfläche der Wirtszelle binden (Abbildung 2, Schritt 1) (3, 8, 15, 18-21). Die charakteristischen S-Proteine sind zu Trimeren aufgebaute Glykoproteine. Sie können in eine C-terminale S2-Domäne, welche in der Membran verbleibt und dort die Membranfusion und den Eintritt des Virus in die Wirtszelle verantwortet, und eine N-terminale S1-Domäne, welche für das Andocken an die ACE-2-Rezeptoren der Wirtszelle verantwortlich ist, unterteilt werden (3, 5, 21). Die S1-Domäne kann wiederum in eine N-terminale Domäne (NTD) und eine Rezeptor-Bindedomäne unterteilt werden (receptor binding domain, RBD, Abbildung 1), welche die direkte Interaktion mit ACE-2-Rezeptoren ermöglicht (15, 19, 20, 22). Die Aktivierung der SARS-CoV-2 S-Proteine über zelluläre Proteasen des Wirtsorganismus ist für die Aufnahme des viralen Partikels in die Wirtszelle essentiell (18, 21, 23). ACE-2-Rezeptoren sind Zink-bindende Carboxypeptidasen, welche substantiell an der Regulation der Herzfunktion und des Blutdrucks beteiligt sind und sich überwiegend an der Zelloberfläche epithelialer Zellen, von Endothelzellen und Makrophagen, neutrophiler Zellen, dendritischer Zellen und von Lymphozyten des Lungengewebes befinden (19, 24-26). Weitere Organsysteme, welche ACE-2-Rezeptoren exprimieren, sind der Gastrointestinaltrakt, die Leber, die Gallenblase, die Nieren und das Pankreas (27). Antikörper gegen die S1-Domäne des S-Proteins, insbesondere Antikörper gegen die RBD der S1-Domäne, haben eine neutralisierende Wirkung gezeigt und wurden bereits für den therapeutischen und prophylaktischen Einsatz gegen COVID-19 entwickelt (3, 5, 8, 15, 20, 28).

Im Allgemeinen ist der Ablauf der viralen Replikation des SARS-CoV-2 ähnlich der Replikation anderer Viren mit einzelsträngigem, positiv-orientiertem RNA-Genom (2).

Im Anschluss an die durch die oben beschriebenen Spaltungsprozesse des S-Proteins initiierte Membranfusion wird das virale Nukleokapsid ins Zytoplasma der Wirtszelle freigesetzt und es beginnt die Translation des positiv-orientierten, einzelsträngigen, viralen RNA-Genoms durch die virale Polymerase am Ribosom der Wirtszelle (Abbildung 2, Schritt 2 und 3) (9, 18, 23). In einem ersten Schritt werden die Vorläuferproteine Replikase Polyprotein 1a (replicase polyprotein 1a, REP1a) und REP1b, welche essentiell für die virale Replikation sind, von der viralen RNA translatiert (Abbildung 2, Schritt 3 und 4) (29). Insgesamt werden bei diesem Schritt 16 Nichtstrukturproteine (NSP) co-translational und post-translational durch proteolytische Spaltungsprozesse freigesetzt (30).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

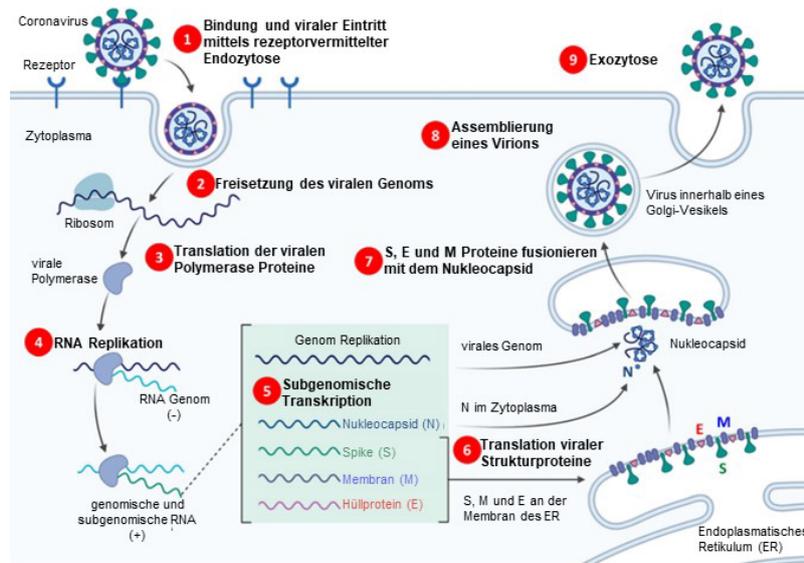


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des Replikationszyklus des SARS-CoV-2

Dargestellt ist der Replikationszyklus des Virus ausgehend von der Bindung an die Wirtszelle bis hin zur Freisetzung des Virions über Exozytose.

Quellen: modifiziert nach (9, 31)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das SARS-CoV-2 Genom kodiert für zwei Proteine, welche die Aktivität einer RNA-abhängigen RNA-Polymerase aufweisen. Die RNA-Synthese wird von NSP12, einer RNA-abhängigen Polymerase, welche Prozessivität besitzt und das virale Genom repliziert, und deren Co-Faktoren NSP7 und NSP8 durchgeführt, wobei letzterer eine Primase-Aktivität aufweist (30). Das SARS-CoV-2 Genom kodiert außerdem für zwei Ribonukleasen, welche doppel- und einzelsträngige RNA schneiden (NSP15) und 3'-5' Exonuklease-Aktivität (NSP14) aufweisen.

Zusätzlich zur genomischen RNA befinden sich sub-genomische (subgenomic, sg) Boten-Ribonukleinsäure (messenger-RNA, mRNA)-Spezies in infizierten Wirtszellen (Abbildung 2, Schritt 5 und 6). Diese sg mRNA dienen als Template zur Translation struktureller und akzessorischer Proteine (S-, M-, E- und Nucleocapsid (N)-Proteine, Abbildung 2, Schritt 6) (30).

Die Assemblierung, d. h. die Zusammensetzung der Viruspartikel aus den einzelnen Komponenten, geschieht membranständig in Membrankompartimenten, die vom endoplasmatischen Retikulum (ER) abgeleitet sind (Abbildung 2, Schritt 8). Die genomische RNA des Virus wird von Nucleocapsid-Proteinen gebunden und assoziiert mit E-, M- und S-Proteinen, welche sich von der Membran des Golgi-Apparates, bzw. des ER, abspalten (Abbildung 2, Schritt 6). Viruspartikel, die sich in membranständigen Vesikeln befinden, werden über Exozytose von der Wirtszelle freigesetzt (Abbildung 2, Schritt 9) (9, 31).

Sipavibart – neutralisierender, langwirksamer, monoklonaler Antikörper und selektiver Inhibitor der viralen Adhäsion und Infektion

Im Rahmen einer Präexposition prophylaxe können neutralisierende mAb eingesetzt werden, um das Infektionsrisiko durch das SARS-CoV-2 sowie das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf auch bei solchen Patient:innen zu senken, die aufgrund einer Beeinträchtigung ihres Immunsystems keine ausreichende Immunantwort durch aktive Immunisierung ausbilden können. Diese besonders vulnerablen Patient:innen sind im Fall einer Erkrankung an COVID-19 einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf ausgesetzt. Sie können beispielsweise schwere Lungenentzündungen oder akutes Lungenversagen entwickeln, mit potenziell tödlichem Ausgang. Zusätzlich können bei Betroffenen u. a. Herz-Kreislauf-Erkrankungen auftreten, wie z. B. Herz-Rhythmus-Störungen, Schädigungen oder Entzündungen des Herzmuskels oder verstärkte Blutgerinnung. Da diese Patient:innen ohnehin an mitunter schwerwiegenden Grunderkrankungen leiden, stellt die zusätzliche Infektion mit SARS-CoV-2 ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar. Für Patient:innen mit stark eingeschränktem Immunsystem muss daher insgesamt festgehalten werden, dass eine aktive Immunisierung alleine keine ausreichende prophylaktische Maßnahme darstellt, entsprechend wirksame Optionen zur Präexposition prophylaxe in Form passiver Immunisierung jedoch derzeit nicht verfügbar sind. Für diese ohnehin schon schwer kranken Patient:innen besteht ein großer prophylaktischer Bedarf über eine Schutzimpfung hinaus, um einer COVID-19 und einem schweren COVID-19-Verlauf präventiv entgegenwirken zu können.

Durch das fortdauernde Auftreten neuer SARS-CoV-2 Varianten, welche durch Aminosäuresubstitutionen in den S-Proteinen die neutralisierende Potenz von verfügbaren mAbs reduziert haben, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an weiterentwickelten und neuartigen Medikamenten zum Schutz vor COVID-19, die ihre neutralisierende Wirkung gegen aktuelle besorgniserregende SARS-CoV-2 Virusvarianten beibehalten.

Der mAb Sipavibart ist ein langwirksamer SARS-CoV-2-spezifischer neutralisierender Antikörper, der i.m. in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels oder als i.v.-Infusion verabreicht werden sollte und auf das SARS-CoV-2 Spike-Protein abzielt (1). Sipavibart ist ein Inhibitor der RBD der S1-Domäne des S-Proteins und damit der S-Protein-vermittelten viralen Adhäsion und des Zelleintritts. Sipavibart zeigt eine klinische Wirksamkeit gegenüber allen Virusvarianten im Beobachtungszeitraum der Studie SUPERNOVA für sechs Monate (32-34). Dabei ist Sipavibart eine leicht modifizierte Version des mAb Omi-42, welcher wiederum ein hochwirksamer aus B-Zellen gewonnener Antikörper ist. Diese B-Zellen wurden aus rekonvaleszenten mit BA.1-infizierten Patient:innen isoliert (34). Omi-42 ist dahingehend ungewöhnlich, da er seine stark neutralisierende Fähigkeit gegen viele Varianten und neu auftretende Omikron-Sublinien beibehält (34).

Die In-vivo-Halbwertszeit von Sipavibart wurde durch die YTE half-life extension-Technologie mittels Aminosäureaustauschs (M257Y/S259T/T261E) verlängert, um so einen längeren Schutz vor COVID-19 zu erreichen, und die Fragment crystallisable (Fc)-Rezeptor-Bindung zu reduzieren sowie die Komplement-C1q-Bindung zu verbessern (35-37)

(Abbildung 3). YTE ist eine Dreifachmutation in der Fc-Region eines humanen IgG1-Isotyp-Antikörpers, die die Bindungsaffinität der Antikörper Fc-Domäne erhöht und so ein effizienteres Recycling des Antikörpers und einen längeren Verbleib im Plasma ermöglicht.

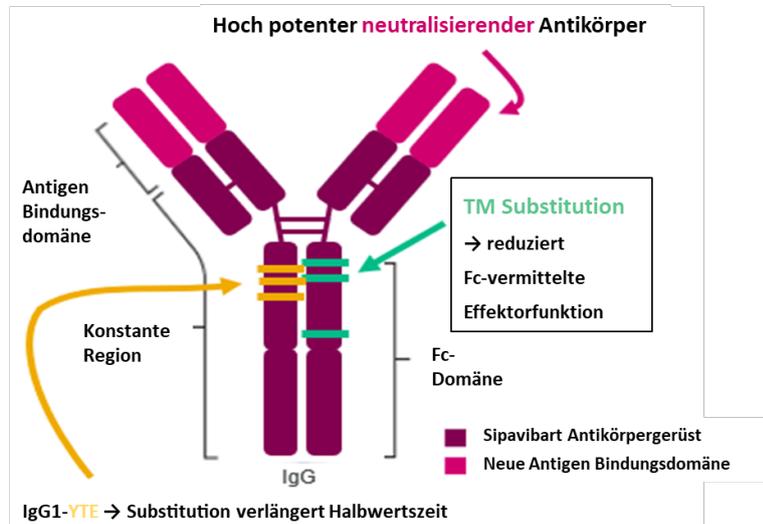


Abbildung 3: Schematische Darstellung des monoklonalen Antikörpers Sipavibart

Quelle: modifiziert nach (38)

Es wird erwartet, dass Sipavibart durch die verlängerte Halbwertszeit einen Schutz vor COVID-19 für mindestens sechs Monate bietet. Die reduzierte Fc-Effektorfunktion (Rezeptor-Bindung) zielt darauf ab, das Risiko einer antikörperabhängigen Verstärkung der Krankheit zu minimieren – ein Phänomen, bei dem viruspezifische Antikörper Infektionen und/oder Krankheiten fördern, anstatt sie zu hemmen. Die Entwicklung von Sipavibart soll dazu beitragen, auch in Zukunft eine zuverlässige Schutzoption für besonders vulnerable Hochrisikopatient:innen zur Verfügung zu haben, welche von einer Impfung nicht oder nur unzureichend profitieren können. Für diese Personengruppe besteht vor dem Hintergrund der sich schnell verändernden Virus-Varianten-Landschaft und der reduzierten Neutralisationsaktivität der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®) – der aktuell einzigen medikamentösen Option zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 – ein ungedeckter medizinischer Bedarf.

Sipavibart weist eine *in vitro* Neutralisationsaktivität gegen ein breites Spektrum von SARS-CoV-2 Varianten auf. Dabei inhibiert Sipavibart die Assoziation und die Aufnahme der Viruspartikel in die Wirtszelle und somit die virale Replikation. Sipavibart ist ein hoch selektiver Wirkstoff zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (<i>coronavirus disease 2019</i> , COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind ^b | Nein | 20.01.2025 | A |
| <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“</p> <p>b: Die nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation umfasst Patient:innen im Anwendungsgebiet, die den Kriterien der Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) entsprechen. Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Diese entsprechen den Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe von COVID-19.</p> | | | |

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und das Datum der Zulassungserteilung sind dem Wortlaut der Fachinformation von Sipavibart entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Nicht zutreffend | |

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Sipavibart und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation sowie ausgewählte Sekundärliteratur zurückgegriffen. Die aufgeführte Pharmazentralnummer wurde über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation: KAVIGALE 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: Januar. 2025.
2. Payne S. Family Coronaviridae. Viruses. 2017;149-58.
3. 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.
4. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. Adv Virus Res. 2006;66:193-292.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. 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.
6. Berry DM, Cruickshank JG, Chu HP, Wells RJ. The Structure of Infectious Bronchitis Virus. *Virology*. 1964;23:403-7.
7. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-27.
8. 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.
9. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021;23(1):14.
10. 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. [Zugriff am: 15.09.2022]
11. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 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. 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.
13. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (Stand: 03. November 2024). 2024. Verfügbar unter: <https://covid19.who.int/>. [Zugriff am: 20.11.2024]
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021;593(7857):130-5.
18. Murgolo N, Therien AG, Howell B, Klein D, Koeplinger K, Lieberman LA, et al. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS Pathog*. 2021;17(2):e1009225.
19. Qu L, Chen C, Yin T, Fang Q, Hong Z, Zhou R, et al. ACE2 and Innate Immunity in the Regulation of SARS-CoV-2-Induced Acute Lung Injury: A Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21).
20. Zhou X, Ma F, Xie J, Yuan M, Li Y, Shaabani N, et al. Diverse immunoglobulin gene usage and convergent epitope targeting in neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2. *Cell Rep*. 2021;35(6):109109.
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80 e8.

22. Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res.* 2020;178:104792.
23. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology.* 2018;517:3-8.
24. McCracken IR, Saginc G, He L, Huseynov A, Daniels A, Fletcher S, et al. Lack of Evidence of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Expression and Replicative Infection by SARS-CoV-2 in Human Endothelial Cells. *Circulation.* 2021;143(8):865-8.
25. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Sikkema L, Waghray A, Heimberg G, et al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nat Med.* 2021;27(3):546-59.
26. Riordan JF. Angiotensin-I-converting enzyme and its relatives. *Genome Biol.* 2003;4(8):225.
27. Yalcin HC, Sukumaran V, Al-Ruweidi M, Shurbaji S. Do Changes in ACE-2 Expression Affect SARS-CoV-2 Virulence and Related Complications: A Closer Look into Membrane-Bound and Soluble Forms. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13).
28. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(7):632-44.
29. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
30. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-70.
31. Goldman-Israelow B. Coronavirus replication cycle (template). 2020. Verfügbar unter: <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5e56d97d1b689000850f8f93-coronavirus-replication-cycle>. [Zugriff am: 09.07.2024]
32. AstraZeneca PLC. ECCMID data reinforces AstraZeneca's commitment to transform protection for the most vulnerable by advancing science in vaccines and immune therapies. 2023.
33. Haars J, Palanisamy N, Wallin F, Mölling P, Lindh J, Sundqvist M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages and Spike Protein Mutations Conferring Resistance against Monoclonal Antibodies in a Swedish Cohort during 2022-2023. *Microorganisms.* 2023;11(10).
34. Zhou D, Ren J, Fry EE, Stuart DI. Broadly neutralizing antibodies against COVID-19. *Curr Opin Virol.* 2023;61:101332.
35. Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn). *J Biol Chem.* 2006;281(33):23514-24.
36. Dippel A, Gallegos A, Aleti V, Barnes A, Chen X, Christian E, et al. Developability profiling of a panel of Fc engineered SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *MAbs.* 2023;15(1):2152526.
37. Oganessian V, Gao C, Shirinian L, Wu H, Dall'Acqua WF. Structural characterization of a human Fc fragment engineered for lack of effector functions. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2008;64(Pt 6):700-4.
38. Webber C, Beavon R, Thomas S, Chang L-J, Cohen TS, Perez JL, editors. Trial in progress: a Phase I/III, randomised, modified double-blind, placebo- and active-controlled pre-exposure prophylaxis study of the SARS-CoV-2-neutralising antibody

AZD3152 (SUPERNOVA). European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); 2023; Copenhagen, Denmark.