

**Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sipavibart (KAVIGALE®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung
bei Erwachsenen und Jugendlichen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 13.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	74

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	75
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zusammenfassende Darstellung der Schweregrade einer COVID-19 gemäß WHO (2023).....	21
Tabelle 3-2: Kriterien der STIKO zur Auswahl von Patient:innen, für die in begründeten Einzelfällen eine SARS-CoV-2-Präexpositionsprophylaxe mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab empfohlen wird.....	25
Tabelle 3-3: An das RKI übermittelte SARS-CoV-2-Infektionen und -Todesfälle nach Altersgruppe (gesamt seit Januar 2020)	32
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-5: Operationalisierung der STIKO-Kriterien zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 zur Quantifizierung der VO-Population	36
Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patient:innen mit erhöhtem Risiko für ein serologisches COVID-19-Impfversagen in der GKV-Routinedatenanalyse	38
Tabelle 3-7: Anzahl gesetzlich versicherter Patient:innen ab 12 Jahren mit mindestens einem erfüllten STIKO-Kriterium für ein unzureichendes Ansprechen auf SARS-CoV-2-Immunsierung	39
Tabelle 3-8: Annahme zur künftigen Entwicklung der VO-Population in Deutschland über einen Zeitraum von fünf Jahren	40
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	58
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-17: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	67
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	70
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	73

Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet..... 76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anteile der VOC in Deutschland von Kalenderwoche 01 2021 bis KW 41 2024	17
Abbildung 2: Phylogenetischer Zusammenhang der Omikron-Sublinien sowie rekombinanter Sublinien	18
Abbildung 3: Anzahl der an das RKI übermittelten Hospitalisierungen wegen einer schweren Atemwegserkrankung mit COVID-19 ab Januar 2020 im Zeitverlauf (dargestellt pro 100.000 Einwohner).....	33
Abbildung 4: Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Todesfälle ab Januar 2020 im Zeitverlauf (dargestellt pro 100.000 Einwohner) (Datenstand 21.11.2024).....	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARDS	Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische(s) Klassifikation(ssystem)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAR-T-Zellen	Chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen
CDC	Center for Disease Control and Prevention
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
COVID-19-Vorsorgeverordnung	Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CYP	Cytochrome P450
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (European Centre for Disease Prevention and Control)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
i.m.	Intramuskulär
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MW	Meldewoche
MwSt	Mehrwertsteuer
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SARI	Schwere akute respiratorische Infektion (Severe Acute Respiratory Infection)
SARS	Schweres akutes respiratorisches Syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV-2	Schweres akutes respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2
SAS	Statistical Analysis System
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
STROSA	Standardisiertes Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen (Standardized Reporting of Secondary data Analyses)
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VOC	Besorgniserregende Virusvarianten (Variants of Concern)
VO-Population	Verordnungspopulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.

Sipavibart (KAVIGALE®) ist ein monoklonaler Antikörper, der gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 300 mg, – angewendet als eine i.m. Injektion oder eine i.v. Infusion – indiziert ist 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).

Die Zulassung im oben genannten Anwendungsgebiet erfolgte am 20.01.2025.

Als Arzneimittel zur Präexpositionsprophylaxe ergibt sich ein Anspruch auf Erstattungsfähigkeit im Sinne des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) auf Basis der „Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19“ (COVID-19-Vorsorgeverordnung) vom 05. April 2023. Im Rahmen dieser Verordnung wird die langfristige Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 geregelt. Gemäß § 2 Absatz 1 werden von der Verordnung Patient:innen umfasst, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an der Coronavirus (CoV)-Erkrankung-2019 (COVID-19) durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann, sowie Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen das schwere akute respiratorische Syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind (2). Auf Basis der Zulassung

sowie der Kriterien, die seitens der COVID-19-Vorsorgeverordnung genannt werden, umfasst die nutzenbewertungsrelevante Population somit Patient:innen im Anwendungsgebiet, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird für das vorliegende Anwendungsgebiet „beobachtendes Abwarten“ herangezogen.

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 14. Dezember 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-269) wurde seitens der Geschäftsstelle die Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ als zVT zur Präexposition prophylaxe von COVID-19 durch eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 festgelegt (3). Der G-BA führt in diesem Zusammenhang aus, dass zum Zwecke der Verblindung ein Vergleich gegen Placebo im Vergleichsarm eine angemessene Umsetzung der zVT darstellt.

Im Anwendungsgebiet der Präexposition prophylaxe von COVID-19 sind derzeit nur die beiden Wirkstoffkombinationen Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®) und Casirivimab/Imdevimab (RONAPREVE®) zugelassen. Casirivimab/Imdevimab ist in Deutschland nicht mehr im Verkehr (3), sodass diese Wirkstoffkombination im aktuellen Versorgungskontext keine Rolle spielt. Auch die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zeigt gegen die derzeit zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten weder ausreichende in vitro Neutralisationsaktivität noch nachgewiesene klinische Wirksamkeit. Auf diesen Umstand macht auch der G-BA im Rahmen des Verfahrens zur Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab aufmerksam (4). Entsprechend führt auch die Ständige Impfkommission (STIKO) im Rahmen ihrer Impfeempfehlungen zu COVID-19 aus, dass eine SARS-CoV-2-Präexposition prophylaxe mithilfe neutralisierender monoklonaler Antikörper nur dann in Einzelfällen erwogen werden kann, wenn entsprechend eingesetzte Antikörper auf die zu dem Zeitpunkt zirkulierenden SARS-CoV2-Virusvarianten abgestimmt sind (5). Seitens der STIKO und des G-BA werden zudem keine weiteren Wirkstoffe benannt, die im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen einer zulassungsüberschreitenden Anwendung zur Präexposition prophylaxe der COVID-19 herangezogen werden könnten (3, 5).

Auf Basis der aktuellen Empfehlungen und weil medikamentösen Optionen fehlen, erachtet AstraZeneca die vom G-BA im Beratungsgespräch genannte zVT „beobachtendes Abwarten“ für das vorliegende Anwendungsgebiet als relevant und folgt dieser Festlegung. Dies erfolgt unter dem zugrundeliegenden Verständnis, dass eine Präexposition prophylaxe mit der

Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Kontrollarm die Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung wegen unzureichender in vitro Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesener klinischer Wirksamkeit gegenüber den Virusvarianten während der Studiendurchführung nicht verzerrt.

Wie in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1) des vorliegenden Dossiers dargelegt, war gemäß dem Studienprotokoll der pivotalen Studie SUPERNOVA für den Vergleichsarm zunächst die Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab vorgesehen. Diese Studie wurde initial als Immunobridging-Studie aufgesetzt, um ein Immunobridging von Sipavibart zu Tixagevimab/Cilgavimab zu untersuchen. In Absprache mit den Zulassungsbehörden wurde mithilfe eines globalen Amendments (Studienprotokollversion 7.0, 14. Juni 2023) die Studie SUPERNOVA zu einer Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie umgewandelt und der Komparator wurde von Tixagevimab/Cilgavimab auf Placebo umgestellt. In der Konsequenz ergaben sich für die Population im Vergleichsarm folgende Möglichkeiten:

- Zweimalige Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Abstand von sechs Monaten (0%)
- Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab und nach sechs Monaten Gabe von Placebo (47%)
- Einmalige Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab ohne weitere Behandlung (19%)
- Zweimalige Gabe von Placebo im Abstand von sechs Monaten (28%)
- Einmalige Gabe von Placebo ohne weitere Behandlung (6%)

Trotz der oben genannten Unterschiede zur Studienmedikation im Vergleichsarm wird die vom G-BA genannte zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet adäquat umgesetzt (3).

Bezüglich der Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab ist anzumerken, dass diese gegenüber den SARS-CoV-2-Varianten während der Studiendurchführung von SUPERNOVA keine ausreichende in vitro Neutralisationsaktivität und keine nachgewiesene klinische Wirksamkeit aufwies. So stellten zum Zeitpunkt der erstmaligen Verabreichung einer Studienmedikation im nutzenbewertungsrelevanten Analyse-Set (06. April 2023) die SARS-CoV-2-Variante XBB und daraus hervorgegangene Sublinien in Deutschland und den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) die mit Abstand häufigsten Sublinien dar (6, 7). Gegen diese und nachfolgende Sublinien war für die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab von keiner ausreichenden in vitro Neutralisationsaktivität mehr auszugehen (8). Entsprechende klinische Daten, die auf eine klinische Wirksamkeit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber diesen oder nachfolgende Varianten hinweisen, liegen nicht vor. Die zeitweise Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarm führt daher zu keiner Verzerrung der Wirksamkeitsanalysen. Allenfalls würden im Falle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitseindpunkte zuungunsten von Sipavibart beeinflusst werden.

Anders als für die Wirksamkeitsanalysen stellt die Variantenwirksamkeit für die Auswertung der Sicherheit von Sipavibart einen nachrangigen Faktor dar. Wie im Rahmen der entsprechenden Dossiers zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe bzw. Therapie von COVID-19 dargestellt, weist die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab jedoch ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf (9, 10). So ergaben sich in beiden Anwendungsgebieten keinerlei klinisch relevante Behandlungsunterschiede zum Nachteil der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu Placebo. Eine relevante Verzerrung durch die zeitweise Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarm ist daher auch für die Analysen zur Sicherheit auszuschließen.

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. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformation zu Sipavibart (1), die COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO (11, 12), der Beschluss des G-BA zum Verfahren der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 (4) sowie die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch zu Sipavibart herangezogen (3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) vom 5. April 2023. Verfügbar unter: https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/96/regelungstext.pdf?_blob=publicationFile&v=2. [Zugriff am: 20.11.2024]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-269. AZD3152 zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung. 2024.
4. 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) Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9933/2023-11-02_AM-RL-XII_Tixagevimab-Cilgavimab_D-944_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
5. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, Stand: 30. Mai 2024 2024. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/22_24.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]
6. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 06. April 2023 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2023-04-06.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]
7. Wright D. SARS-CoV-2 Update 3/24/23. 2023. Verfügbar unter: <https://davidcwrightmd.com/2023/03/>. [Zugriff am: 20.11.2024]
8. AstraZeneca. Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). 2023.
9. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A - Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®), 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. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6201/2022_10_14_Modul4A_Tixagevimab_Cilgavimab.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
10. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A - Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®), Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6647/2023_05_08_Modul4A_Tixagevimab_Cilgavimab.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
11. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]
12. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 11.01.2024). 2024. Verfügbar unter:

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/02_24.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]

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.

Das Coronavirus SARS-CoV-2, das innerhalb der Familie der Coronaviren dem Genus Betacoronavirus zuzuordnen ist (1, 2), 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) bis heute (Stand: 20. November 2024) mehr als 776 Millionen bestätigte Fälle von SARS-CoV-2-Infektionen gemeldet, darunter über sieben Millionen Todesfälle (3). Allein für Deutschland geht das Robert-Koch-Institut (RKI) derzeit von mehr als 38,9 Millionen bestätigten Infektionen insgesamt (Stand: 24. Oktober 2024) (4) und 185.311 mit SARS-CoV-2 assoziierten Todesfällen aus (Stand: 21. November 2024) (5).

Obwohl die WHO bereits im Mai 2023 erklärte, dass COVID-19 keine öffentliche Gesundheitsnotlage von internationaler Tragweite mehr darstellt (6) und gesetzliche Vorgaben zum Umgang mit der SARS-CoV-2-Pandemie in Deutschland bereits am 7. April 2023 ausgelaufen sind, führt SARS-CoV-2 nach wie vor zu erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei Betroffenen (siehe Abschnitt 3.2.3). Dies zeigt sich auch in den 11.218 mit SARS-CoV-2 assoziierten Todesfällen, die alleine in Deutschland noch nach Beendigung der pandemischen Lage ab 05. Mai 2023 aufgetreten waren (7). Insbesondere für immungeschwächte Personen stellt COVID-19 aufgrund des stark reduzierten Ansprechens auf Impfstoffe und die Aufhebung nicht-pharmazeutischer Präventionsmaßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit ein relevantes Gesundheitsrisiko dar. Diese Patient:innen haben aufgrund ihrer Immunschwäche ein stark erhöhtes Risiko, infolge einer SARS-CoV-2-Infektion einen schweren COVID-19-Verlauf zu erleiden und an der Infektion zu versterben (siehe Abschnitt 3.2.2).

Charakteristisch für das SARS-CoV-2 war im bisherigen Verlauf des weltweiten Infektionsgeschehens ein schnelles Auftreten und Verbreiten neuer besorgniserregender SARS-CoV-2-Virusvarianten (Variants of Concern, VOC), die sich häufig in ihren Erregereigenschaften, insbesondere bezüglich der Übertragbarkeit, der Virulenz und der Suszeptibilität gegenüber der Immunantwort des Wirtes, vom eigentlichen SARS-CoV-2-Wildtyp bzw. den jeweiligen Vorgängervarianten unterschieden. Die 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) (8). Am 26. November 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 ihre Fähigkeit, eine Immunantwort zu umgehen, sowie durch eine potenziell erhöhte Übertragbarkeit (9). Der zeitliche Verlauf der jeweils dominanten VOC seit 2021 ist in Abbildung 1 dargestellt.

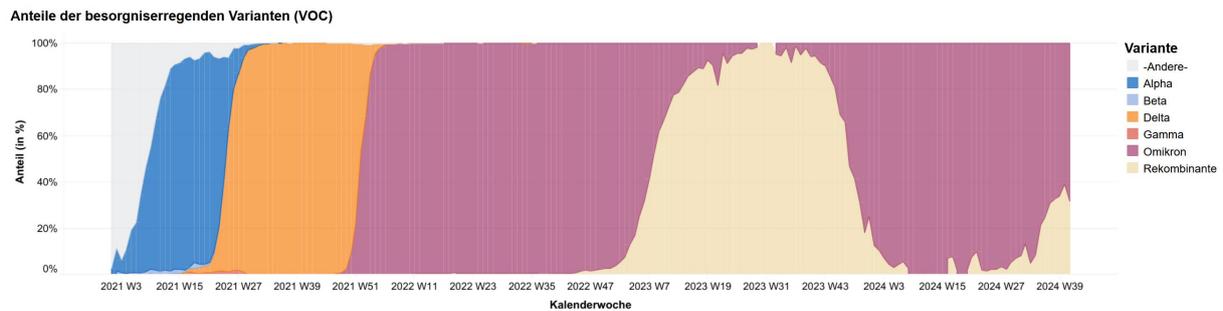


Abbildung 1: Anteile der VOC in Deutschland von Kalenderwoche 01 2021 bis KW 41 2024

Quelle: erstellt nach: (10)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Seit Anfang 2022 dominieren in Deutschland die Omikron-Variante, bzw. rekombinante Varianten, die aus Hybriden mit Anteilen der Omikron- und der Delta-Variante oder aus unterschiedlichen Sublinien der Omikron-Variante bestehen. Unter diesen stellten vor allem die rekombinanten XBB-basierten Sublinien eine wichtige Familie dar, die bis Herbst 2023 stark dominant waren und an die eine Reihe von Impfstoffen angepasst wurden (z. B. Comirnaty Omicron XBB.1.5 (11), Spikevax XBB.1.5 (12) und Nuvaxovid XBB.1.5 (13)) (14). Ab dem Winter 2023/2024 wurden die rekombinanten XBB-basierten Sublinien durch JN.1-basierte Sublinien der Omikron-Variante, wie z. B. KP.3 oder KP.3.1.1, abgelöst, die ihrerseits von der Omikron-Sublinie BA.2.86 abstammen (siehe Abbildung 2). Aktuell dominieren Sublinien von JN.1 das Infektionsgeschehen (10). Als ursächlich für die starke Ausbreitung von JN.1-basierten Sublinien lassen bisherige Daten vor allem deren besonders stark ausgeprägte Immunfluchteigenschaften vermuten (15-17). Allerdings gibt es derzeit keine Hinweise darauf, dass sich Infektionen mit JN.1-basierten Sublinien klinisch schwerwiegender manifestieren als zuletzt zirkulierende Sublinien (18). Impfstoffe, die spezifisch an JN.1-Sublinien angepasst sind, werden derzeit entwickelt.

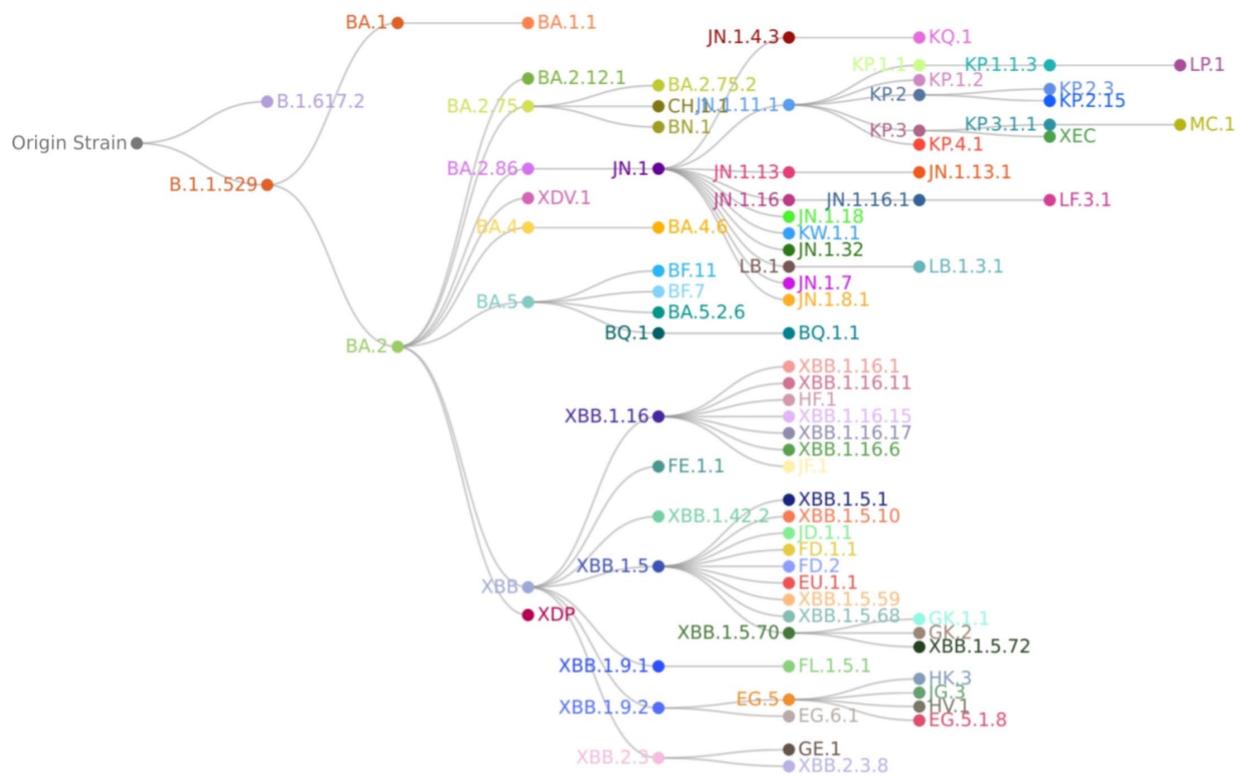


Abbildung 2: Phylogenetischer Zusammenhang der Omikron-Sublinien sowie rekombinanter Sublinien

Quelle: erstellt nach (19)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Grundsätzlich ist der Verlauf der COVID-19 patientenindividuell sehr unterschiedlich, wobei neben dem Vorliegen bestimmter Risikofaktoren und dem Impfstatus insbesondere die jeweils infektiösauslösende Virusvariante den Krankheitsverlauf beeinflussen kann. Bei Populationen mit hoher Immunität durch Impfungen – insbesondere für gesunde Personen mit Auffrischimpfung – kann bei Dominanz der derzeit zirkulierenden Sublinien von einem guten Impfschutz gegenüber einer schweren COVID-19-Erkrankung ausgegangen werden. So führt das RKI aus, dass ein Großteil der Bevölkerung in Deutschland inzwischen mehrfach gegen COVID-19 geimpft sei und zum überwiegenden Teil auch eine oder mehrere Infektionen mit dem SARS-CoV-2 durchgemacht habe (20). Die dadurch erworbene hybride Immunität erwirke gemäß RKI einen im Allgemeinen guten Schutz vor schweren COVID-19-Verläufen.

Vor dem Hintergrund der sich seit Beginn des Infektionsgeschehens deutlich verbesserten Ausgangslage für die gesunde Allgemeinbevölkerung, führt die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM) jedoch aus, dass die Annahme eines milden Verlaufs nicht grundsätzlich für Personen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und dort insbesondere nicht für Patient:innen mit Immundefizienz gelte. Für diese

Patient:innen hat eine COVID-19 noch immer Relevanz als potenziell lebensbedrohliche Erkrankung (21).

Infektionswege für SARS-CoV-2

Der Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 ist die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel (virustragende Tröpfchen oder Aerosole), erzeugt durch Atmen, Sprechen, Husten und Niesen (22-24). Grundsätzlich definieren die Luftbewegung am Aufenthaltsort (z. B. geschlossener kleiner Raum vs. draußen), die Temperatur, die Luftfeuchtigkeit sowie die physikalischen Eigenschaften der virustragenden Partikel das Infektionsrisiko (25). Das Risiko einer Ansteckung korreliert dabei signifikant mit der über das respiratorische System aufgenommenen Dosis an Viruspartikeln, welche abhängig vom Aufenthaltsort (z. B. kleine, schlecht belüftete Räume), der Aufenthaltszeit und der Atmungsaktivität (z. B. häufiges, tiefes Einatmen) ist (25, 26). Im April 2023 lief der rechtliche Rahmen für die Corona-Schutzmaßnahmen aus und damit fielen die letzten noch verbliebenen Maßnahmen, wie beispielsweise die Maskenpflicht in Krankenhäusern, Pflegeheimen oder Arztpraxen, weg. Damit ist es praktisch unmöglich, sich vor einer Ansteckung zu schützen, wobei ein korrekt getragener Mund-Nasen-Schutz bzw. eine Maske insbesondere Personen, die zu einer Risikogruppe gehören, zum Selbstschutz empfohlen wird.

Die Inkubationszeit gibt die Zeitspanne von der Ansteckung bis zum Auftreten von ersten Krankheitssymptomen an (24). Zwischen einer SARS-CoV-2-Ansteckung und dem Einsetzen erster Symptome lagen zu Beginn des Infektionsgeschehens im Durchschnitt fünf bis sechs Tage (24, 27). Jedoch sank die Inkubationszeit bereits bei der Delta-Variante auf durchschnittlich 4,41 Tage. Mit Aufkommen der Omikron-Variante wurde dann eine noch kürzere Inkubationszeit beobachtet und beträgt bei den seit 2023 zirkulierenden Subvarianten der Omikron-Variante im Mittel ca. drei Tage (Spannweite ein bis zwölf Tage) (8, 27).

Der genaue Zeitraum, in dem eine mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierte Person andere anstecken kann, ist nicht eindeutig abgegrenzt. Zu Beginn einer Infektion können vermehrt virustragende Partikel über die oberen Atemwege freigesetzt werden. Mit dem Auftreten der ersten Symptome, beispielsweise Husten, Fieber und Schnupfen, erreicht die Freisetzung virustragender Partikel ihr Maximum, wodurch die höchste Infektiosität kurz vor der Ausbildung von Symptomen erreicht wird (24, 28). Dabei sind das Auftreten und die Ausprägung der Symptome patientenindividuell unterschiedlich und hängen von der auslösenden Variante ab. Jedoch können infizierte Personen bereits ein bis zwei Tage vor Auftreten der ersten Krankheitszeichen ansteckend sein.

Die Funktionalität des Immunsystems spielt eine entscheidende Rolle für die Infektiosität erkrankter Personen. Während die Übertragungsfähigkeit bei nicht-schwerer Erkrankung durch Infektion mit der Omikron-Variante in der Regel vier bis zehn Tage nach Symptombeginn oder erstem positivem Test auf die Infektion deutlich nachlässt (29), können immungeschwächte Patient:innen deutlich länger infektiös sein (30). Dies umfasst auch Extremfälle, in denen SARS-CoV-2-Infektionen durch die Omikron-Variante mit einer Dauer von mehreren Monaten berichtet wurden (31).

Infektion durch asymptomatische, präsymptomatische und symptomatische Infizierte

Der Verlauf bei infizierten Personen lässt sich in symptomatisch (Vorliegen von Symptomen 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 (24). Einer Meta-Analyse zufolge, in der insgesamt 7.640 Patient:innen betrachtet wurden, kommt es im Rahmen einer Infektion mit der Omikron-Variante des SARS-CoV-2 in etwa einem Drittel der Fälle zu einem asymptomatischen Verlauf (32). Eine große Bedeutung für die Ausbreitung von SARS-CoV-2 haben Übertragungen durch infektiöse Personen, die bereits Symptome entwickelt haben (24, 33, 34). Viele betroffene Personen sind jedoch auch vor dem Auftreten krankheitsspezifischer Symptome bereits hochinfektiös, weshalb sich ein großer Anteil an Personen bei präsymptomatischen und auch bei asymptomatischen Personen ansteckt (24, 35).

SARS-CoV-2-Nachweis und -Diagnostik

Die Symptome bei Patient:innen mit COVID-19 sind oft unspezifisch und denen anderer respiratorischer Erkrankungen ähnlich. Eine rein klinische Unterscheidung zwischen COVID-19 und anderen Atemwegserkrankung kann daher nicht vorgenommen werden (21). Eine verlässliche Diagnose ist nur anhand eines Genom- oder Antigennachweises des SARS-CoV-2 möglich (21). Dies geschieht im ersten Fall über eine Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) des über einen Abstrich entnommenen Probenmaterials aus Naso- und Oropharynx sowie aus den tiefen Atemwegen (25). Anders als in der Frühphase des Infektionsgeschehens wird dies im Rahmen der hausärztlichen Versorgung aber nur noch empfohlen, wenn aus dem Testergebnis Konsequenzen für das weitere therapeutische Vorgehen zu erwarten sind (21). Zusätzlich zu den durch medizinisches Fachpersonal durchgeführten PCR-Tests können nach wie vor Antigennachweise zur Selbsttestung zum Einsatz kommen.

Krankheitsverlauf, Symptomatik und Risikofaktoren***Krankheitsverlauf***

Das Spektrum der durch SARS-CoV-2 verursachten Krankheitsverläufe ist breit gefächert und reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu schwer verlaufenden Pneumonien, starker Beeinträchtigung der Atemwegsfunktion und Multiorganversagen (36, 37). Die WHO gliedert die Schweregrade einer COVID-19 in vier Kategorien (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Zusammenfassende Darstellung der Schweregrade einer COVID-19 gemäß WHO (2023)

Schweregrad	Klinisches Bild
Leichte COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Patient:innen ohne Anzeichen einer Lungenentzündung oder Hypoxie
Mittelschwere COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Patient:innen mit Anzeichen einer Lungenentzündung (Fieber, Husten, Atemnot, erhöhte Atemfrequenz), die nicht die Kriterien einer schweren Lungenentzündung erfüllen (s.u.) • Sauerstoffsättigung im Blut von mindestens 90% in Raumluft
Schwere COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Patient:innen mit Anzeichen einer Lungenentzündung (Fieber, Husten, Atemnot) und mindestens eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Atemfrequenz von mindestens 30 Atemzügen pro Minute ○ Schwere Atemnot ○ Sauerstoffsättigung im Blut unter 90% in Raumluft
Kritische COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) <ul style="list-style-type: none"> ○ Beginn innerhalb einer Woche nach Auftreten eines relevanten klinischen Ereignisses im Zusammenhang mit COVID-19 (z. B. Lungenentzündung) ○ Mildes ARDS: Horovitz-Quotient von 201-300 mmHg bei positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) oder unter Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Beatmung von ≥ 5 cmH₂O ○ Mittelschweres ARDS: Horovitz-Quotient 101-200 mmHg bei PEEP oder unter CPAP-Beatmung von ≥ 5 cmH₂O ○ Schwere ARDS: Horovitz-Quotient ≤ 100 mmHg bei PEEP oder unter CPAP-Beatmung von ≥ 5 cmH₂O • Patient:innen mit Sepsis • Patient:innen mit septischem Schock • Patient:innen mit akuter venöser Thromboembolie (z. B. Lungenembolie), akutem Koronarsyndrom oder akutem Schlaganfall • Multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern
Quelle: Modifiziert nach (36) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Das initiale Stadium der COVID-19 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 (38). Während dieser Periode repliziert das SARS-CoV-2 im Wirtsorganismus und etabliert sich dort überwiegend im respiratorischen System (38). Bei vielen Patient:innen mit COVID-19 kommen bis zum Abklingen der Erkrankung keine weiteren Symptome mehr hinzu. Ein zunächst milder symptomatischer Verlauf kann jedoch auch zu einem späteren Zeitpunkt, typischerweise 7-10 Tage nach Symptombeginn, in eine schwere Lungenerkrankung übergehen (36-38). In dieser Phase können eine viral verursachte Pneumonie, einhergehend mit starkem Husten und Fieber, mit oder ohne Hypoxie auftreten (36-38). 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. Bei einigen kritisch

erkrankten Patient:innen verschlechtert sich etwa acht bis 15 Tage nach Erkrankungsbeginn der Krankheitszustand weiter und es können ein akutes Atemnotsyndrom als klinische Manifestation eines Alveolarschadens, eine Sepsis oder ein extrapulmonales systemisches Hyperinflammationssyndrom auftreten (36-38). Eine endotheliale Schädigung der Blutgefäße und ein Multiorganversagen können die Folgen eines Zytokin-Sturms (einer unverhältnismäßigen Ausschüttung meist pro-inflammatorischer Zytokine, die eine Entzündungskaskade in Gang setzen) sein (38, 39).

Symptomatik

Die bei Patient:innen mit COVID-19 beobachteten Symptome sind oft unspezifisch und können einzeln oder in Kombination auftreten. Da die Symptome denen anderer respiratorischer Erkrankungen ähneln, ist eine klinische Unterscheidung zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion und einer Influenza oder einem grippalen Infekt bzw. einer anderen Atemwegsinfektion praktisch unmöglich (21). Allgemein kann sich die Krankheit in einem schweren Krankheitsgefühl manifestieren.

Die am häufigsten beobachteten Symptome sind Fieber, Husten (mit oder ohne Auswurf), Schnupfen, Atemnot, starker Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Riech- und Geschmacksstörungen (21, 23). Mit Ausbreitung der Omikron-Variante hat die Häufigkeit des Verlustes des Geruchs- und Geschmackssinns abgenommen und nur noch acht bis zehn Prozent der Erkrankten gaben bei Infektionen mit den Omikron-Varianten BA.1 und BA.5 an, an einem Verlust des Geruch- und Geschmackssinns zu leiden. Je nach Virusvariante wurden auch Kopf-, Hals- und Gliederschmerzen, Diarrhoe oder abdominelle Beschwerden beschrieben (40).

Mit der Schwere der Infektion korreliert auch die Ausprägung der Symptomatik. So tritt bei Patient:innen mit einem schweren Verlauf häufig eine ausgeprägte Atemnot auf, die mit der Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffgabe und somit auch einer Hospitalisierung einhergeht. Außerdem werden gastrointestinale Beschwerden, z. B. Übelkeit, Durchfall und Erbrechen, oftmals noch vor der Entwicklung der eigentlichen COVID-19-Leitsymptomatik beobachtet (24). Auch Störungen der Leberfunktion und Hautmanifestationen (Ausschlag, Papeln, Rötungen etc.) wurden beobachtet, wobei deren Vorkommen sehr selten ist (24). Im Allgemeinen hängt der Schweregrad der Infektion jedoch weniger von der Variante ab als vielmehr von der Immunität und dem allgemeinen Gesundheitszustand der Person.

Langzeitfolgen

Einige Patient:innen leiden auch noch Monate nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 an gesundheitlichen Langzeitfolgen. Die Folgesymptomatik einer SARS-CoV-2-Infektion, die länger 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 und über 12 Wochen hinweg persistiert und deren Ursache nicht anderweitig geklärt werden kann, wird unter dem Begriff „*Post-COVID-Syndrom*“ zusammengefasst (24, 41-44). Schätzungsweise sind mindestens 10% aller erkrankten Personen betroffen, bei hospitalisierten Patient:innen treten *Long-COVID*-Symptome noch sehr viel häufiger auf (43, 45). Die berichteten Symptome sind sehr

unterschiedlich und auch verschieden stark ausgeprägt. Mit einem Anteil von 46-63% unter den betroffenen Patient:innen, stellt das Auftreten von Fatigue das am häufigsten berichtete Symptom dar (44). Weitere häufige Beschwerden umfassen Kurzatmigkeit, anhaltenden Husten, Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, Schlafstörungen sowie Muskelschwäche und -schmerzen. Auch psychische Probleme wie depressive Symptome und Ängstlichkeit werden häufig berichtet (44-46).

Die genauen Ursachen für das Auftreten von *Long-* bzw. *Post-COVID* sind noch nicht bekannt und es fehlen bislang für viele Symptome noch pathophysiologische Erklärungen und Evidenz aus klinischen Studien (44, 45). Grundsätzlich können alle Patient:innen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion *Long-* bzw. *Post-COVID* ausbilden, nach bisherigem Kenntnisstand steigt das Risiko aber mit dem Schweregrad der akuten Erkrankung.

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

Bestimmte Personengruppen tragen ein erhöhtes oder stark erhöhtes Risiko, einen schweren Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion zu erleiden. Demnach steigt die Wahrscheinlichkeit, schwer an COVID-19 zu erkranken, ab einem Alter von ≥ 60 Jahren stetig an (20). Jedoch sind schwere Verläufe auch bei jungen, gesunden Menschen grundsätzlich möglich.

Weitere Grunderkrankungen, die laut der STIKO das Risiko auf einen schweren Verlauf der COVID-19 erhöhen, sind (20):

- Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen
- Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen
- Adipositas
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie z. B. chronische neurologische Erkrankungen, Demenz oder geistige Behinderung, psychiatrische Erkrankungen oder zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Trisomie 21
- Angeborene oder erworbene Immundefizienz, z. B. Infektion mit Humanem Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus, HIV), chronisch-entzündliche Erkrankungen unter relevanter immunsupprimierender Therapie, nach einer Organtransplantation)
- Aktive neoplastische Krankheiten

Für die meisten dieser Patient:innen lässt sich das Risiko eines schweren Verlaufs der COVID-19 mithilfe von aktiven Immunisierungen substanziell senken. Gerade bei Personen, die aufgrund von Vorerkrankungen oder verschiedener immunsuppressiver Therapien ein geschwächtes Immunsystem haben, besteht allerdings keine ausreichend wirksame Prophylaxe bei einer aktiven Immunisierung durch COVID-19-Impfstoffe (siehe Abschnitt 3.2.2). Entsprechend wird für diese Population seitens der STIKO ein intensiviertes Impfschema empfohlen, das auch eine serologische Antikörpertestung beinhaltet (20). Bei anhaltend

fehlender oder niedriger Impfantwort kann die angewandte Impfstrategie dann ggf. angepasst werden, z. B. durch Erhöhung der Dosis oder durch Verwendung eines Impfstoffes, der auf einer anderen Technologie beruht (20). Dennoch kann insbesondere für Personen mit einer stark ausgeprägten Immundefizienz durch aktive Immunisierung kein adäquater Schutz erreicht werden. Diese Personen weisen ein hohes Risiko auf, infolge einer SARS-CoV-2 Infektion einen schweren COVID-19-Verlauf zu erleiden.

Beschreibung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung kommen für die Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 mit Sipavibart Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht infrage, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind (47). Die nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation umfasst Patient:innen im Anwendungsgebiet, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen (48). Die COVID-19-Vorsorgeverordnung umfasst Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann, sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 besitzen (48). Die COVID-19-Vorsorgeverordnung enthält darüber hinaus jedoch keine weiterführenden Angaben zur konkreten Identifizierung von Patient:innen, für die eine aktive Immunisierung ohne ausreichenden Schutz vor COVID-19 einhergeht.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs zur Nutzenbewertung von Sipavibart (Vorgangsnummer 2023-8-269) wurde seitens des G-BA darauf hingewiesen, dass über den Verordnungstext hinaus medizinische Kriterien anzuwenden sind, um diejenige Population definieren zu können, für die gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung ein Anspruch auf Erstattung besteht (49). In diesem Zusammenhang werden die Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab als maßgeblich erachtet (siehe Abschnitt 8.2 der Impfeempfehlungen bzw. nachfolgende Tabelle 3-2) (50). Diese werden von der STIKO in direktem Zusammenhang mit der Empfehlung für eine Präexpositionsprophylaxe gegen die COVID-19 aufgeführt (siehe Tabelle 3-2). Zwar werden seitens der STIKO auch weitere Kriterien beschrieben, die Patient:innen mit relevanter bzw. erwartbar geringer Einschränkung der Impfantwort abbilden (siehe Tabelle 8 der Impfeempfehlungen), diese adressieren jedoch hauptsächlich die Anwendung eines intensivierten Impfschemas und werden nicht im konkreten Kontext einer Präexpositionsprophylaxe genannt. Eine Berücksichtigung der STIKO-Kriterien würde demnach eine zu breit definierte Patient:innenpopulation abbilden, die zum Teil nicht nutzenbewertungsrelevant wäre.

Die nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation wird im gesamten Dossier mit Verordnungspopulation (VO-Population) bezeichnet. Alle Berechnungen zur Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4) sowie zu den Kosten der Therapie

für die GKV (siehe Abschnitt 3.3) beziehen sich auf die hier genannte nutzenbewertungsrelevante VO-Population.

Tabelle 3-2: Kriterien der STIKO zur Auswahl von Patient:innen, für die in begründeten Einzelfällen eine SARS-CoV-2-Präexpositionsprophylaxe mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab empfohlen wird

Personen mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung
Personen nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution
Personen unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist.
Personen unter CAR-T-Zell-Therapie
Personen unter starker Immunsuppression, z. B. nach Transplantation eines soliden Organs oder unter laufender Chemotherapie.
Personen mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen.
Quelle: (50) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Eine weiterführende Beschreibung der Operationalisierung zur Anwendung der STIKO-Kriterien zur Abgrenzung der nutzenbewertungsrelevanten VO-Population der Studie SUPERNOVA findet sich im Modul 4 Abschnitt 4.3.1.2.1.

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.

Die COVID-19-Pandemie war eine der folgenreichsten Pandemien der vergangenen 100 Jahre. Nach Angaben der WHO ist es im Rahmen von SARS-CoV-2-Infektionen weltweit zu über sieben Mio. Todesfällen gekommen (Stand: 24. Oktober 2024) (3). Allein für Deutschland geht das RKI derzeit von mehr als 38,9 Millionen bestätigten Infektionen insgesamt (4) und 184.525 mit SARS-CoV-2 assoziierten Todesfällen aus (Stand: 24. Oktober 2024) (5).

Zu den wichtigsten Zielen von Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen gehören eine möglichst weitgehende Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe und der damit potenziell einhergehenden Todesfälle sowie die Vermeidung von Langzeitfolgen, die auch nach milden Verläufen auftreten können. Der patientenindividuell sehr unterschiedliche Verlauf der

Erkrankung ist von unterschiedlichen Faktoren, wie dem Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, der individuellen Immunität gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion oder der allgemeinen Funktionalität des Immunsystems abhängig.

Das grundsätzliche Risiko einer Exposition gegenüber dem SARS-CoV-2 bleibt auch weiterhin sehr hoch und dürfte aufgrund der allgemein reduzierten Aufmerksamkeit in Bezug auf den Schutz vor einer Übertragung und dem hohen Anteil asymptomatisch Infizierter gerade für individuelle Risikopatient:innen mitunter schwerer zu kontrollieren sein, als in den Jahren der pandemischen Lage.

Insbesondere Patient:innen mit Immundefizienz, für die durch aktive Immunisierung kein oder kein ausreichender Schutz gegen eine COVID-19 erreicht werden kann, haben weiterhin ein hohes Risiko, einen schweren Verlauf der COVID-19 zu erleiden oder daran zu versterben (51). Dieser Umstand zeigt sich unter anderem in den relativ zur immungesunden Bevölkerung beobachteten hohen Hospitalisierungsraten und/oder der hohen Sterblichkeit. Diese beiden Aspekte wurden für eine Reihe an Grunderkrankungen bzw. den jeweils damit in Zusammenhang stehenden eingesetzten Therapeutika nachgewiesen. Darunter sind z. B. Autoimmunerkrankungen (52), schwere Nieren- und Lebererkrankungen (53, 54), HIV-Infektionen (55), Transplantationen solider Organe oder von Stammzellen (56), Krebserkrankungen (57) oder primäre Immundefizienz (58). Für Deutschland zeigt eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) unter GKV-Versicherten für Patient:innen mit Immundefizienz beispielsweise ein um mehr als dreifach erhöhtes Risiko im Rahmen von COVID-19 hospitalisiert zu werden sowie ein um mehr als fünffach erhöhtes Risiko an oder mit COVID-19 zu versterben im Vergleich zu immungesunden Personen (51). Betrachtet man spezifisch Patient:innen mit soliden malignen Tumoren oder hämatoonkologischen Erkrankungen unter Therapie, ähnlich wie sie in die VO-Population eingeschlossen wurden, so ist das entsprechende Risiko für eine Hospitalisierung sogar mehr als viermal bzw. fast sechsmal so hoch. Auch das Mortalitätsrisiko ist für diese Patient:innen deutlich erhöht. So war das Relative Risiko (RR) zu Versterben in dieser Studie unter Patient:innen mit soliden malignen Tumoren unter Therapie siebeneinhalbfach erhöht, das entsprechende Risiko für Patient:innen mit hämatoonkologischen Erkrankungen unter Therapie sogar elffach. Das deutlich höhere Risiko für Patient:innen mit Immundefizienz für einen schweren Verlauf der COVID-19 wurde im Rahmen einer weiteren retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie unter hospitalisierten Patient:innen aus 84 Zentren in Deutschland bestätigt (59). Die Studie VISAGE berichtet den Beobachtungszeitraum von 01. Januar 2022 bis 31. Dezember 2022 und damit eine Phase unter vorherrschender Omikron-Variante. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf unter Patient:innen mit Immundefizienz und schwerer akuter respiratorischer Infektion (Severe Acute Respiratory Infection, SARI) aufgrund von COVID-19 im Vergleich zu Patient:innen ohne Immundefizienz (Odds Ratio [OR] [95%-Konfidenzintervall [KI]]: 1,4 [1,3; 1,6]). Dieses begründete sich in einem signifikant erhöhten Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung (OR [95%KI]: 1,3 [1,2;

1,4)], für künstliche Beatmung (OR [95%KI]: 1,2 [1,0; 1,3]) sowie für das Versterben (OR [95%KI]: 1,5 [1,4; 1,7]).

Betrachtet man spezifisch SARS-CoV-2-Durchbruchsinfektionen, so zeigt eine aktuelle Meta-Analyse über 25 Einzelstudien, dass geimpfte Patient:innen mit Immundefizienz sowohl ein allgemein erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Durchbruchsinfektion im Vergleich zu Immungesunden aufweisen (RR [95%KI]: 1,49 [1,30; 1,69]), als auch ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung (RR [95%KI]: 2,54 [1,56; 4,14]) und ein fast dreimal so hohes Risiko im Verlauf der Infektion zu versterben (RR [95%KI]: 2,80 [1,20; 6,56]) (60). Eine nur eingeschränkte Schutzwirkung der aktiven Immunisierung wird unterstrichen durch die Tatsache, dass ein großer Teil der Krankenhausaufnahmen von vollständig geimpften Patient:innen, die an COVID-19 erkranken, immunsupprimierte Patient:innen betrifft (61). So berichtet beispielsweise das Center for Disease Control and Prevention (CDC) für die USA, dass der Anteil von immundefizienten Patient:innen an allen mit COVID-19 in Zusammenhang stehenden Hospitalisierungen bei 17,7% liegt (62). Betrachtet man allein den Anteil an Patient:innen mit COVID-19 auf den Intensivstationen und der im Krankenhaus mit COVID-19 Verstorbenen, so liegt dieser Anteil sogar bei 23,8% (62). Im Rahmen der Studie INFORM aus England wurden kürzlich sehr ähnliche Anteile berichtet. Obwohl der Anteil an immundefizienten Patient:innen in der Studienpopulation nur etwa 3,9% betrug, machten diese 22% der Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 sowie 24% der Todesfälle aufgrund von COVID-19 aus (63). In Abhängigkeit von der jeweiligen Grunderkrankung lag das Hospitalisierungsrisiko der Patient:innen mit Immundefizienz nach mindestens dreimaliger Impfung gegen SARS-CoV-2 bis zu 13,1-mal höher, das Mortalitätsrisiko sogar bis zu 19,9-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Zwar steht mittlerweile eine Reihe an Wirkstoffen zur Therapie einer SARS-CoV-2-Infektion in den unterschiedlichen Stadien der Erkrankung zur Verfügung, die Prävention eines schweren Verlaufs ist jedoch einer reaktiven Therapie eines solchen immer vorzuziehen, auch weil dies mit einer deutlich geringeren Belastung für die Patient:innen einhergeht. Dies ist in der VO-Population umso mehr der Fall, da sich die Therapie eines schweren Verlaufs vor dem Hintergrund einer oder mehrerer Grunderkrankungen, eines dysfunktionalen Immunsystems und einer ggf. umfassenden Komedikation schwieriger gestalten dürfte und/oder seltener erfolgreich verläuft als unter ansonsten Gesunden. Hinzu kommt, dass sich bei erfolgreicher Prävention von COVID-19, das Risiko für das Ausbilden einer Long-COVID-19-Erkrankung reduziert.

Anders als zur Therapie von COVID-19 stehen derzeit keinerlei wirksame Präparate zur Präexposition prophylaxe von COVID-19 in Deutschland zur Verfügung. Mit den Wirkstoffkombinationen Casirivimab/Imdevimab und Tixagevimab/Cilgavimab sind grundsätzlich zwar zwei mögliche Optionen für die Präexposition prophylaxe von COVID-19 in Deutschland zugelassen, die Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab ist in Deutschland nicht mehr im Verkehr (49). Die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab ist in Deutschland zwar verfügbar, weist gegen die derzeit zirkulierenden Varianten jedoch keine ausreichende in vitro Neutralisationsaktivität mehr auf. Für beide

Wirkstoffkombinationen liegen auch keine Hinweise zur klinischen Wirksamkeit gegen die derzeit zirkulierenden Varianten auf Basis klinischer Daten vor. Hauptgrund für die mittlerweile fehlende Wirksamkeit ist dabei die stark immunevasive Fähigkeit des SARS-CoV-2, der vor allem eine Vielzahl an Mutationen innerhalb des Spike-Proteins zugrunde liegen (16, 24). Entsprechend führt auch die STIKO im Rahmen ihrer Impfeempfehlungen zu COVID-19 aus, dass eine SARS-CoV-2-Präexpositionsprophylaxe für Patient:innen mit schwerwiegender Immundefizienz mithilfe neutralisierender monoklonaler Antikörper in begründeten Einzelfällen erwogen werden kann (64).

Für Patient:innen mit stark eingeschränktem Immunsystem muss daher insgesamt festgehalten werden, dass eine aktive Immunisierung gemäß den Vorgaben der STIKO alleine keine ausreichende prophylaktische Maßnahme darstellt und entsprechend wirksame Optionen zur Präexpositionsprophylaxe in Form passiver Immunisierung derzeit jedoch nicht verfügbar sind. Für diese ohnehin schon schwerkranken 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.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Sipavibart (KAVIGALE®)

Das Anwendungsgebiet von Sipavibart umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind (47).

Aufgrund der hochdynamischen Entwicklung der SARS-CoV-2-Varianten, stellen Analysen zur klinischen Wirksamkeit oder der *in vitro* Neutralisationsaktivität gegenüber der sich stets verändernden Variantenlandschaft immer Momentaufnahmen dar, die keine verlässlichen Aussagen über die zukünftige Entwicklung der Wirksamkeit zulassen. Insgesamt weist Sipavibart eine *in vitro* neutralisierende Aktivität gegen ein breites Spektrum von SARS-CoV-2-Varianten auf. Mit Blick auf die derzeit zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten liegen jedoch noch keine Daten vor, die eine valide Einschätzung der *in vitro* neutralisierenden Aktivität zulassen, auch wenn es Hinweise darauf gibt, dass die Neutralisationsaktivität im Rahmen von *in vitro* Ansätzen gegenüber Varianten mit F456L-Mutation verringert sein könnte. Grundsätzlich sind in diesem Zusammenhang klinischen Daten, wie sie im Rahmen der Studie SUPERNOVA erhoben wurden, aber immer ein höherer Stellen- und Informationswert für die Versorgung beizumessen als reinen *in vitro* Daten, wie z. B. der *in vitro* Neutralisationsaktivität. Wie u. a. in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargelegt, vermag der Einsatz von Sipavibart dabei das Auftreten von COVID-19 im Beobachtungszeitraum über alle während der Studiendurchführung zirkulierenden Virusvarianten hinweg zu reduzieren. Diese Ergebnisse basieren auf Endpunkten, die die klinische Wirksamkeit von Sipavibart unabhängig des Vorliegens einer F456L-Mutation in den auslösenden Varianten untersucht haben.

Wie oben beschrieben, ist mit der Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab eine der beiden anderen zugelassenen Optionen zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 in Deutschland nicht mehr im Verkehr (49). Im Hinblick auf die derzeit zirkulierenden Sublinien der Omikron-Variante ist zudem für die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab von keiner ausreichenden in vitro Neutralisationsaktivität auszugehen. Anders als für Sipavibart, liegen für diese Wirkstoffkombination keine Hinweise auf Basis klinischer Daten vor, die auf eine klinische Wirksamkeit im aktuellen Variantenkontext hinweisen würden. Ein Einsatz von Sipavibart stellt demnach für Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann, die derzeit einzige verfügbare und wirksame passive Immunisierung dar, um einem schweren COVID-19-Verlauf präventiv entgegenzuwirken.

Die Gabe von Sipavibart erfolgt als einzelne i.m. Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels oder als intravenöse (i.v.) Infusion und kann ambulant durchgeführt werden. Der Antikörper wird weder renal ausgeschieden noch durch Cytochrome P450 (CYP) metabolisiert. Arzneimittelwechselwirkungen mit renal ausgeschiedenen Wirkstoffen oder mit Substraten, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind daher unwahrscheinlich (47). Der Einsatz von Sipavibart stellt insbesondere für die VO-Population, die schwere Vorerkrankungen aufweist und infolgedessen auf weitere Medikamente angewiesen ist, die einzige wirksame Möglichkeit zur medikamentösen Prophylaxe dar. Im Hinblick auf den präventiven Einsatz von Sipavibart stellt dessen lange Halbwertszeit sowie die breite klinische Wirksamkeit gegenüber allen Virusvarianten im Beobachtungszeitraum der Studie SUPERNOVA über einen Zeitraum von sechs Monaten, einen bedeutsamen Nutzen dar.

Der monoklonale Antikörper Sipavibart schließt eine bedeutende Lücke bei der Vorbeugung eines symptomatischen, potenziell schweren Verlaufs der COVID-19, insbesondere für die besonders schützenswerten Patient:innengruppen gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung. Das Verhindern einer symptomatischen COVID-19 ist dabei einer der wichtigsten Faktoren für die Bewertung des Nutzens von Sipavibart zur SARS-CoV-2-Präexpositionsprophylaxe. Die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart senkt das Risiko der Patient:innen der besonders vulnerablen VO-Population für das Auftreten einer symptomatischen COVID-19 über einen Zeitraum von 91 Tagen sowie von 181 Tagen deutlich. Dabei zeigte sich, dass Sipavibart eine breite klinische Wirksamkeit bezüglich der COVID-19 auslösenden SARS-CoV-2-Varianten aufweist. Somit kann im Vergleich zur zVT „beobachtendes Abwarten“ für Patient:innen mit Immundefizienz das Risiko für eine potenziell lebensbedrohliche COVID-19-Erkrankung deutlich reduziert bzw. bei einem großen Anteil derjenigen, die ansonsten daran erkrankt wären, COVID-19 nachhaltig und vollständig vermieden werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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

(zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist das Auftreten sowie der Verdacht einer COVID-19 meldepflichtig (65, 66). Den Gesundheitsämtern wird dabei unter anderem der direkte oder indirekte Nachweis (serologischer Nachweis, z. B. über Antikörper) einer SARS-CoV-2 Infektion sowie der Tod im Zusammenhang mit einer COVID-19 gemeldet. Auf Basis dieser Daten werden sowohl vom RKI als auch vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Statistiken zum SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen in Deutschland veröffentlicht.

Einer der aussagekräftigsten Parameter zur Beurteilung des Infektionsgeschehens in Deutschland ist die 7-Tage-Inzidenz, welche während der pandemischen Phase auch eine maßgebliche Kenngröße zur Beurteilung des Infektionsgeschehens in der öffentlichen Diskussion dargestellt hat. Diese wird aus der Zahl der Meldungen an die Gesundheitsämter mit Meldedatum innerhalb der letzten sieben Tage ab dem Berichtstag berechnet (4). Die 7-Tage-Inzidenz bezieht sich dabei immer auf die zurückliegenden sieben Tage und schließt den Berichtstag selbst nicht ein. Durch das mittlerweile deutlich veränderte Test- und Konsultationsverhalten ist eine Vergleichbarkeit der Inzidenzen über den gesamten berichteten Zeitraum jedoch nicht mehr gegeben.

In Deutschland kam es bis heute (Stand: 24. Oktober 2024) zu mehreren distinkten Infektionswellen mit dem SARS-CoV-2. Der Höchststand der gemeldeten SARS-CoV-2-Infektionen mit einer 7-Tage-Inzidenz von 1.838 pro 100.000 Personen wurde dabei während der 5. Infektionswelle in der Meldewoche (MW) 11 des Jahres 2022 erreicht (67). Ursächlich für das Auftreten dieser großen Infektionswelle war die schnelle Verbreitung der kurz zuvor neu aufgetretenen Omikron-Variante (B 1.1.529).

Im Zusammenhang mit der erfassten 7-Tage-Inzidenz im zeitlichen Verlauf ist jedoch zu beachten, dass eine Vergleichbarkeit der ermittelten Zahlen über den gesamten betrachteten Zeitraum nicht gegeben ist. So ist für die 1. Infektionswelle 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. Auch Antigen-Schnelltests wurden erst im Laufe des Jahres 2020 zugelassen und waren zum Zeitpunkt der ersten Infektionswelle noch nicht verfügbar.

Bezüglich der ab 2023 ermittelten Zahlen ist von einer starken Unterschätzung auszugehen. Auch das BMG weist in seiner veröffentlichten Statistik auf diese Unterschätzung und die fehlende Vergleichbarkeit hin (68). Dies wird unmittelbar durch einen Vergleich der durch COVID-19-bedingten Hospitalisierungen während dieses Zeitraums deutlich, welcher zwischenzeitlich eine hohe Zahl an Hospitalisierungen trotz zeitgleich nur geringer erfasster

7-Tage-Inzidenz aufzeigt (siehe Abbildung 3). Maßgeblich für diesen Umstand dürfte sein, dass mittlerweile die vom SARS-CoV-2 ausgehende Bedrohung in der öffentlichen Wahrnehmung als deutlich geringer als in den Jahren der pandemischen Lage empfunden wird. Dies führt dazu, dass Patient:innen häufig keine Tests mehr durchführen lassen oder bei Verdacht auf COVID-19 keine Ärztin oder Arzt mehr aufsuchen. Zudem steigt wahrscheinlich der Anteil der asymptomatisch Erkrankten mit der zunehmenden erworbenen Immunität in der Bevölkerung an, was ebenfalls zu einer reduzierten Anzahl von Testungen führen dürfte. Dennoch stellt die 7-Tage-Inzidenz auch derzeit noch einen wichtigen Indikator für den Trend im Infektionsgeschehen in Deutschland dar, der seitens des BMG und des RKI weiterhin veröffentlicht wird.

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 zeigt sich auch im Infektionsgeschehen anderer Atemwegserkrankungen (69). Als ursächlich gelten der häufigere Aufenthalt in Innenräumen und die damit einhergehende verstärkte Exposition gegenüber dem Virus sowie eine jahreszeitlich begünstigte längere Überlebensdauer der Viren. Ein starker Anstieg der Fallzahlen während der Sommermonate, wie er beispielsweise im Zuge der 6. Infektionswelle beobachtet wurde, kann mit einer deutlich höheren Infektiosität neuer Varianten und/oder Änderungen bei den epidemiologischen Rahmenbedingungen erklärt werden.

Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz

Bezüglich des Risikos einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 weist die Erkrankung keine nachgewiesenen geschlechtsspezifischen Unterschiede auf (24).

Auch hinsichtlich des Alters zeichnet das Infektionsgeschehen in Deutschland kein eindeutiges Bild bezüglich des Infektionsrisikos. Grundsätzlich können alle Altersgruppen von einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 betroffen sein (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: An das RKI übermittelte SARS-CoV-2-Infektionen und -Todesfälle nach Altersgruppe (gesamt seit Januar 2020)

	Infektionen	Todesfälle	Mortalitätsrate [%]
0-4 Jahre	1.047.160	62	0,01
5-14 Jahre	4.504.266	45	0,00
15-34 Jahre	11.238.949	500	0,00
35-59 Jahre	15.084.708	8.815	0,06
60-79 Jahre	5.263.445	55.212	1,05
>80 Jahre	1.784.631	119.717	6,71
unbekannt	31.891	12	0,04

Quelle:(70), Stand: 25. Oktober 2024
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auf Basis obiger Daten alleine ist jedoch keine Aussage bezüglich eines individuellen altersspezifischen Infektionsrisikos möglich, da die Infektionswahrscheinlichkeit – neben potenziellen physiologischen Unterschieden – durch viele Faktoren wie je nach Alter unterschiedlich ausgeprägten Schutzmaßnahmen, Berufstätigkeit, Wohnsituation, Anzahl der Kontakte etc. bestimmt wird. Zudem ist zu berücksichtigen, dass absolute Fallzahlen allein aufgrund der unterschiedlichen Altersverteilung in Deutschland keine entsprechende Aussage zulassen.

Anzahl hospitalisierter Patient:innen

Über die „syndromische Surveillance SARI“ bestimmt das RKI anhand von 70 Sentinel-Krankenhäusern in Deutschland standardmäßig die Krankheitshäufigkeit von schweren akuten Atemwegserkrankungen im stationären Bereich (71). Abbildung 3 zeigt den zeitlichen Verlauf der Anzahl hospitalisierter Patient:innen mit akuten Atemwegserkrankungen unabhängig von einer Zuordnung zu einer bestimmten Erkrankung sowie spezifisch für die Diagnose COVID-19.

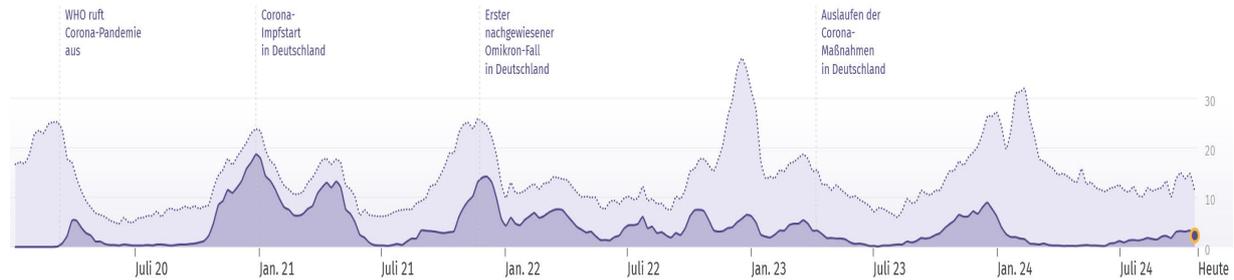


Abbildung 3: Anzahl der an das RKI übermittelten Hospitalisierungen wegen einer schweren Atemwegserkrankung mit COVID-19 ab Januar 2020 im Zeitverlauf (dargestellt pro 100.000 Einwohner)

Die durchgezogene Linie zeigt Hospitalisierungen wegen einer schweren Atemwegserkrankung mit COVID-19 an. Die gestrichelte Linie zeigt Hospitalisierungen wegen einer schweren Atemwegserkrankung insgesamt (Datenstand 24.10.2024).

Quelle: (72)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die bislang höchsten Zahlen hospitalisierter Patient:innen mit schwerer Atemwegserkrankung mit COVID-19 wurden dabei mit Spitzenwerten in der MW 51 des Jahres 2020 (ursprüngliche Variante), MW 47 des Jahres 2021 (Delta-Variante), MW 11, MW 29, MW 41 und MW 51 des Jahres 2022 (Omicron-Variante) sowie MW 07 und MW 09 des Jahres 2023 (rekombinante Varianten) erfasst (siehe Abbildung 3). Ein weiterer markanter Anstieg wurde in MW 50 des Jahres 2023 verzeichnet, obwohl sich dieser in der durch das RKI erfassten 7-Tage-Inzidenz nur minimal widerspiegelt (68). Dies verdeutlicht den oben erwähnten Umstand, dass die ab dem Jahr 2023 ermittelten Werte zur 7-Tages-Inzidenz eine starke Unterschätzung des tatsächlichen Infektionsgeschehens darstellen und demnach die erhobenen Zahlen in diesem Zeitraum nicht verlässlich sind. Zudem zeigen die hohen Zahlen an hospitalisierten Patient:innen mit COVID-19 zum Jahreswechsel 2023/2024 auf, dass COVID-19 für bestimmte Patient:innengruppen ein noch immer hochrelevantes Gesundheitsrisiko darstellt. Dies wird insbesondere dadurch deutlich, dass die Zahlen zur Hospitalisierung in diesem Zeitraum sogar noch über den jeweiligen Zahlen aus der Hochphase der Pandemie unter der Omicron-Variante in der 1. Jahreshälfte 2022 lagen.

Mortalität

Seit Beginn der pandemischen Lage im März 2020 wurden der WHO mehr als sieben Millionen Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19 gemeldet (3). Allein für Deutschland geht das RKI von 184.525 mit SARS-CoV-2 assoziierten Todesfällen aus (Stand: 24. Oktober 2024) (5). Gerade in den ersten beiden Wellen von Anfang 2020 bis Anfang 2021 traten die meisten Todesfälle auf (Abbildung 4), wobei sich allerdings die meisten tödlich verlaufenden Erkrankungen in der älteren Bevölkerung ereigneten (siehe Tabelle 3-3) (73).

Insbesondere Patient:innen mit Immundefizienz, für die durch aktive Immunisierung kein oder kein ausreichender Schutz gegen eine COVID-19 erreicht werden kann, haben nach wie vor ein hohes Risiko, einen schweren Verlauf der COVID-19 zu erleiden oder daran zu versterben (siehe Abschnitt 3.2.2).



Abbildung 4: Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Todesfälle ab Januar 2020 im Zeitverlauf (dargestellt pro 100.000 Einwohner)
(Datenstand 21.11.2024)

Quelle: (5)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sipavibart (KAVIGALE®)	481.299^{a, b} (433.169-529.429)^c	423.543^a (381.189-465.897)^c
<p>a: Es wird die nutzenbewertungsrelevante VO-Population im Anwendungsgebiet dargestellt. Auf Basis der Zulassung sowie der Kriterien, die seitens der COVID-19-Vorsorgeverordnung genannt werden (48), umfasst die nutzenbewertungsrelevante Population Patient:innen im Anwendungsgebiet, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Zur Identifikation dieser Patient:innen werden die Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe der COVID-19 herangezogen (50).</p> <p>b: Eine Rückrechnung auf die gesetzlich und privat versicherte VO-Population in Deutschland erfolgte basierend auf einem Anteil von 88,0% GKV-versicherter Patient:innen (74, 75).</p> <p>c: Zur Darstellung der Unsicherheit wird eine Spanne von +/-10% der VO-Population herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Quantifizierung der nutzenbewertungsrelevanten VO-Population

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, umfasst die nutzenbewertungsrelevante VO-Population Patient:innen im Anwendungsgebiet, die die Kriterien der Vorsorgeverordnung erfüllen und somit aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind. Zur Identifizierung dieser Patient:innen werden die Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 herangezogen (50) (siehe Tabelle 3-2). Die Quantifizierung der nutzenbewertungsrelevanten VO-Population für das vorliegende Dossier erfolgte basierend auf einer Analyse von GKV-Routinedaten (76).

Datenbasis

Die Analyse der Routinedaten wurde durch das WIG2 durchgeführt. Die Datenbank des WIG2 umfasst anonymisierte Abrechnungsdaten zu ca. 4,5 Mio. GKV-versicherten Personen über alle Leistungsbereiche innerhalb eines Zeitraums der Jahre 2010 bis 2022 (76).

Methodik

Die Auswertung der Abrechnungsdaten erfolgte im Rahmen einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie anhand von Querschnitts- und longitudinalen Analysen. Dabei wurde zunächst die Prävalenz in dem von der Analyse umfassten Versichertenkollektiv abgeleitet und im Anschluss mittels Standardisierung nach Alter und Geschlecht unter Einbezug der KM-6 Statistik auf die GKV-Population in Deutschland extrapoliert.

In die Studie wurden GKV-Versicherte eingeschlossen, die während des einjährigen Beobachtungszeitraums vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 mindestens 12 Jahre alt und durchgängig versichert waren (ausgenommen im Fall des Todes innerhalb des Beobachtungszeitraums) und die STIKO-Kriterien zur Empfehlung einer Präexposition prophylaxe von COVID-19 erfüllen (siehe Tabelle 3-5, vergleiche Tabelle 3-2). Zur Umsetzung der STIKO-Kriterien konnten dabei sowohl Diagnosen nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10, German Modification) als auch Medikamente und Medizinprodukte nach dem Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem (ATC) sowie Leistungen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) definiert sein.

Die Operationalisierung der einzelnen STIKO-Kriterien zur Empfehlung einer Präexposition prophylaxe von COVID-19 zur Herleitung der nutzenbewertungsrelevanten VO-Population im Anwendungsgebiet ist in Tabelle 3-5 dargestellt.

Zu den Grunderkrankungen infolge derer gemäß STIKO-Kriterien eine COVID-19 Präexposition prophylaxe infrage kommt, gehört auch das Vorliegen von genetisch bedingten – also primären – Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen. Im Rahmen einer Kassendatenanalyse zum Dossier zur Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zur COVID-19 Präexposition prophylaxe (77) zeigte sich, dass eine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Immundefizienz anhand von ICD-10-Codes, nicht verlässlich möglich ist. Entsprechend stehen die dabei ermittelten Zahlen nicht im Einklang mit der Einstufung primärer Immundefizienzen als seltene Erkrankungen. Für das vorliegende Dossier wird daher anstelle einer Quantifizierung im Rahmen der durchgeführten Kassendatenanalyse, eine Quelle aus der Literatur herangezogen.

Tabelle 3-5: Operationalisierung der STIKO-Kriterien zur Empfehlung einer Präexposition prophylaxe von COVID-19 zur Quantifizierung der VO-Population

STIKO-Kriterien zur COVID-19-Präexposition prophylaxe	Operationalisierung anhand Diagnosen nach ICD-10, Therapien nach ATC-Klassifikation sowie Leistungen gemäß EBM und OPS
STIKO-Kriterien	
Nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution	Mindestens einer der folgenden ICD-10- und/oder OPS-Codes im Beobachtungszeitraum:

STIKO-Kriterien zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe	Operationalisierung anhand Diagnosen nach ICD-10, Therapien nach ATC-Klassifikation sowie Leistungen gemäß EBM und OPS
	<ul style="list-style-type: none"> • ICD-10 Z94.81 • OPS 5-411.0, 5-411.2, 5-411.3, 5-411.4, 5-411.5, 5-411.6
Unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist	Verordnung mindestens eines der folgenden Wirkstoffe im Beobachtungszeitraum: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab ATC L01FA01, OPS 6-001.h, 6-001.j • Ofatumumab, ATC L04AG12, OPS 6-006.4 • Obinutuzumab ATC L01FA03, OPS 6-007.j • Ocrelizumab ATC L04AG08, OPS 6-00a.e0 • Mosunetuzumab ATC L01FX25, OPS 6-00j.c
Unter CAR-T-Zell-Therapie	Verordnung mindestens eines der folgenden Wirkstoffe im Beobachtungszeitraum: <ul style="list-style-type: none"> • ATC L01XL04 (Tisagenlecleucel) • ATC L01XL03 (Axicabtagen ciloleucel) • ATC L01XL06 (Brexucabtagen autoleucel) • ATC L01XL08 (Lisocabtagen maraleucel) • ATC L01XL07 (Idecabtagen vicleucel) • ATC L01XL05 (Ciltacabtagen autoleucel) und/oder <ul style="list-style-type: none"> • OPS 8-802.24, 8-802.34, 6-00h.0, 6-00h.1, 6-00h.2, 6-00h.3, 6-00h.4, 6-00h.5
Nach Transplantation eines soliden Organs	Mindestens einer der ICD-10 und/oder OPS-Codes im Beobachtungszeitraum und/oder vorangegangenen Jahr: <ul style="list-style-type: none"> • ICD-10 Z94.0 bis Z94.4, Z94.88 • OPS 5-375, 5-528, 5-335.2, 5-504, 5-555
Maligne solide Tumoren unter laufender Chemotherapie	Mindestens einer der ICD-10 Codes: ICD-10: C00-80, C97, D46, D47.1, D47.4 in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Wirkstoffe im Beobachtungszeitraum: <ul style="list-style-type: none"> • ATC L01XB01, L01A, L01B (aber L01BA01 min. Dosis 2,86 mg pro Tag), L01CA, L01CB, L01CD, L01CE, L01CX01, L01D, L01EA, L01FB, L01FD03, L01FD04, L01FD05, L01FX02, L01FX05, L01FX13, L01FX14, L01FX15, L01FX17, L01FX22, L01FX23, L01XA, L01XB, L01XG01, L01XX01, L01XX05, L01XX08, L01XX11, L01XX27, L01XX41, L01XX66, L01XX67, L01XX75, L01XY01
Hämatookologische Erkrankungen unter laufender Chemotherapie	Mindestens einer der ICD-10 Codes: ICD-10 C81 bis C96 in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Wirkstoffe im Beobachtungszeitraum: <ul style="list-style-type: none"> • ATC L01XB01, L01A, L01B (aber L01BA01 min. Dosis 2,86 mg pro Tag), L01CA, L01CB, L01CD, L01CE, L01CX01, L01D, L01EA, L01FB, L01FD03, L01FD04, L01FD05, L01FX02, L01FX05, L01FX13, L01FX14, L01FX15, L01FX17, L01FX22, L01FX23, L01XA, L01XB, L01XG01, L01XX01, L01XX05, L01XX08, L01XX11, L01XX27, L01XX41, L01XX66, L01XX67, L01XX75, L01XY01
Quellen: (50, 76) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Ergebnisse

Nach Einschränkung der Versicherten mit hinreichender Beobachtungszeit und einem Mindestalter von 12 Jahren (Einschlusskriterien 1-2) verblieben 2.705.867 Versicherte, von denen 17.661 die STIKO-Kriterien für eine Empfehlung einer COVID-19-Präexpositionsprophylaxe erfüllen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patient:innen mit erhöhtem Risiko für ein serologisches COVID-19-Impfversagen in der GKV-Routinedatenanalyse

Schritt	Beschreibung	Anzahl der Patient:innen
0	Versicherte in der WIG2-Datenbank in der Beobachtungsperiode von 01.01.2022 bis 31.12.2022	3.213.619
1	Versicherte in der WIG2-Datenbank, die vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 durchgehend versichert waren oder verstarben.	2.985.021
2	Versicherte in der WIG2-Datenbank ab 12 Jahren, die vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 durchgehend versichert waren oder verstarben.	2.705.867
3	Versicherte in der WIG2-Datenbank ab 12 Jahren, die vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 durchgehend versichert waren oder verstarben und die STIKO-Kriterien für eine Empfehlung einer COVID-19-Präexpositionsprophylaxe erfüllen (siehe Tabelle 3-5).	17.661
4	Versicherte in der WIG2-Datenbank ab 12 Jahren, die vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 durchgehend versichert waren oder verstarben und die STIKO-Kriterien für eine Empfehlung einer COVID-19-Präexpositionsprophylaxe erfüllen, extrapoliert auf die gesamte GKV-Population in Deutschland.	416.938
Quelle: (76) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Auf Basis der ermittelten Prävalenzen ergibt sich im Rahmen der Routinedatenanalyse nach Extrapolation auf die gesamte GKV-Population in Deutschland unter Einbezug der KM-6 Statistik, eine Anzahl von 416.938 GKV-versicherten Patient:innen ab 12 Jahren mit den in Tabelle 3-7 genannten STIKO-Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen auf SARS-CoV-2-Immunsierung (74). Es traten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf. So waren etwa 45% der Patient:innen innerhalb der eingeschlossenen Studienpopulation weiblichen und etwa 55% männlichen Geschlechts.

Gemäß den Angaben von Kalden und Eger, ist von einer Prävalenz der primären Immundefizienz von 1:10.000 in Deutschland auszugehen (78, S. 1073). Übertragen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland entspricht dies 8.467 Patient:innen. Nach Berücksichtigung des Anteils an GKV-Versicherten und des Anteils der ab 12-jährigen Personen in Deutschland, verbleiben 6.605 Patient:innen mit primärer Immundefizienz in der VO-Population (siehe Tabelle 3-7) (74).

Zuzüglich dieser 6.605 Patient:innen mit genetisch bedingten Immundefekten, die im Rahmen der Routinedatenanalyse nicht abgebildet wurden (siehe Tabelle 3-7), ergeben sich somit insgesamt **423.543 GKV-versicherte Patient:innen in der VO-Population**. Um potenziellen

Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird für die Quantifizierung der nutzenbewertungsrelevanten Population eine Spanne von +/-10% angesetzt. Somit ergeben ergibt sich eine Spanne von **381.189 bis 465.897 Patient:innen in der VO-Population.**

Tabelle 3-7: Anzahl gesetzlich versicherter Patient:innen ab 12 Jahren mit mindestens einem erfüllten STIKO-Kriterium für ein unzureichendes Ansprechen auf SARS-CoV-2-Immunisierung

Patient:innenpopulation	Anzahl Patient:innen mit erfülltem STIKO-Kriterium in WIG2-Datenbank	Anzahl Patient:innen mit erfülltem STIKO-Kriterium in WIG2-Datenbank extrapoliert auf die gesamte GKV-Population
Nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution	411	9.665
Unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist	2.685	64.186
Unter CAR-T-Zell-Therapie	23	535
Nach Transplantation eines soliden Organs	3.443	78.740
Maligne solide Tumoren unter laufender Chemotherapie	10.821	256.723
Hämatonkologische Erkrankungen unter laufender Chemotherapie	2.233	53.272
Gesamtzahl Patient:innen aus WIG2-Analysen	17.661	416.938
Mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen ^a		6.605
Anzahl Patient:innen nach zugrundeliegender Erkrankung bzw. immunsuppressiver Therapie		423.543
<p>a: Anzahl der Patient:innen mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen, nach eigenen Berechnungen nach Angaben aus Kalden und Eger (78) (unter Berücksichtigung des Anteils der ab 12-Jährigen von ~89% sowie des Anteils der GKV-Versicherten von 88%). Entsprechende Angaben finden sich auf Seite 1073 der Publikation von Kalden und Eger bzw. auf Seite 24 der Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbandes.</p> <p>Quelle: (74-76)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Im Rahmen des Verfahrens zur Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, hatte der G-BA die Anzahl von 0 Patient:innen im Anwendungsgebiet für eine grundsätzlich vergleichbare nutzenbewertungsrelevante Population festgelegt (79). Ursächlich dafür war jedoch die bereits nicht mehr ausreichende in vitro Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesene klinische Wirksamkeit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber den zum Zeitpunkt der

Nutzenbewertung zirkulierenden Virusvarianten. Eine Gegenüberstellung der oben hergeleiteten Zahl an Patient:innen im Anwendungsgebiet und der durch den G-BA im vergangenen Verfahren festgelegten Populationsgröße ist daher nicht sinnvoll.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Eine relevante Einschränkung der Impfantwort auf eine aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2 kann durch eine Vielzahl an verschiedenen Grunderkrankungen bzw. durch die im Rahmen von deren Behandlung eingesetzten Wirkstoffe ausgelöst werden (siehe Abschnitt 3.2.3). Wie oben beschrieben wurde zur Ableitung der VO-Population im Anwendungsgebiet eigens eine Routinedatenanalyse durchgeführt, um die Kriterien der STIKO-Empfehlung für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe bzw. die VO-Population abzubilden. Entsprechende Analysen, mit dem Ziel die nutzenbewertungsrelevante VO-Population des vorliegenden Anwendungsgebietes zu quantifizieren, liegen nicht vor. Somit gibt es keine Grundlage, auf Basis derer eine Extrapolation der VO-Population auf die kommenden 5 Jahre möglich wäre. Derzeit sind keine Entwicklungen absehbar, die auf eine maßgebliche Veränderung der Anzahl an Patient:innen in der VO-Population hindeuten würden, sodass insgesamt von einer stabilen Population im Anwendungsgebiet ausgegangen wird (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Annahme zur künftigen Entwicklung der VO-Population in Deutschland über einen Zeitraum von fünf Jahren

	2025	2026	2027	2028	2029
Anzahl der GKV-Patient:innen in der VO-Population ^a	423.543 (381.189-465.897) ^b				
<p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Diese entsprechen den Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe von COVID-19.</p> <p>b: Zur Darstellung der Unsicherheit wird eine Spanne von +/-10% der VO-Population herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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
Sipavibart (KAVIGALE®)	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 und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	423.543 (381.189-465.897) ^b
<p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Diese entsprechen den Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe von COVID-19.</p> <p>b: Zur Darstellung der Unsicherheit wird eine Spanne von +/-10% der VO-Population herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 und 3.2.4 dargestellte VO-Population.

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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 wurden die aktuellen Leitlinien zur SARS-CoV-2-Infektion und deren klinischen Manifestationen herangezogen. Des Weiteren wurde auf Quellen zurückgegriffen, die in den Leitlinien Erwähnung finden. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherche gesucht. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur allgemeinen Beschreibung der Epidemiologie der COVID-19-Erkrankung wurde auf Daten des RKI und des BMG zurückgegriffen (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html bzw. <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de>). Zur Bestimmung der Größe der VO-Population wurde eine GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt. Zu weiteren relevanten Parametern, wie beispielsweise klinischen Eigenschaften unterschiedlicher Virusvarianten, wurde darüber hinaus eine orientierende Recherche durchgeführt. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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.

2. 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.
3. 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]
4. Robert-Koch-Institut. 7-Tage-Inzidenz der COVID-19-Fälle in Deutschland, Stand: 24. Oktober 2024. Verfügbar unter: <https://robert-koch-institut.github.io/COVID-19-7-Tage-Inzidenz-in-Deutschland/>. [Zugriff am: 24.10.2024]
5. Bundesministerium für Gesundheit. Infektionsradar - COVID-19 Todesfälle im Zeitverlauf (Stand: 21.11.2024). 2024. Verfügbar unter: <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/covid/todesfaelle>. [Zugriff am: 21.11.2024]
6. World Health Organization (WHO). Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 2023. Verfügbar unter: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic). [Zugriff am: 07.05.2024]
7. Robert-Koch-Institut. COVID-19-Todesfaelle in Deutschland, Stand: 24. Oktober 2024. Verfügbar unter: https://github.com/robert-koch-institut/COVID-19-Todesfaelle-in-Deutschland/blob/main/COVID-19-Todesfaelle_Deutschland.csv. [Zugriff am: 24.10.2024]
8. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber COVID-19 (Stand: 04.06.2024). *Epid Bull*. 2024;22:3-14.
9. European Centre for Disease Prevention and Control E. Communicable Disease Threats Report, Stand: 7 January 2022. 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]
10. Robert-Koch-Institut. SARS-CoV-2 Varianten in Deutschland - Anteile zirkulierender Sublinien pro Kalenderwoche (Stand: 24. Oktober 2024). 2024. Verfügbar unter: https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardVariants?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y. [Zugriff am: 24.10.2024]
11. BioNTech Manufacturing GmbH. Fachinformation Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion. Stand: Oktober. 2024.
12. MODERNA BIOTECH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Spikevax Injektionsdispersion. Stand: September. 2024.
13. Novavax CZ a.s. Fachinformation Nuvaxovid XBB.1.5 Injektionsdispersion. Stand: Oktober. 2024.
14. Paul-Ehrlich-Institut. CO-VID-19-Impfstoffe. Stand: 01. November. 2024. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html>. [Zugriff am: 20.11.2024]
15. Kaku Y, Okumura K, Padilla-Blanco M, Kosugi Y, Uriu K, Hinay AA, Jr., et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 JN.1 variant. *The Lancet Infectious diseases*. 2024;24(2):e82.
16. Planas D, Staropoli I, Michel V, Lemoine F, Donati F, Prot M, et al. Distinct evolution of SARS-CoV-2 Omicron XBB and BA.2.86/JN.1 lineages combining increased fitness and antibody evasion. *Nat Commun*. 2024;15(1):2254.

17. Favresse J, Gillot C, Cabo J, David C, Dogné JM, Douxfils J. Neutralizing antibody response to XBB.1.5, BA.2.86, FL.1.5.1, and JN.1 six months after the BNT162b2 bivalent booster. *Int J Infect Dis.* 2024;143:107028.
18. World Health Organization (WHO). Coronaviruse, Stand: 18. Dezember. 2023. Verfügbar unter: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/18122023_jn.1_ire_clean.pdf?sfvrsn=6103754a_3. [Zugriff am: 20.11.2024]
19. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. 2024. Verfügbar unter: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>. [Zugriff am: 20.11.2024]
20. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, Stand: 11. Januar 2024 2024. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/02_24.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 07.05.2024]
21. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen &Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, DEGAM S1-Handlungsempfehlung, Stand: 03. Oktober 2023 2023. Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-054_S2e_SARS-CoV-2%20und%20COVID-19/oeffentlich/Dokumente%20auf%20der%20Homepage/degam_ll_corona-v24-s1_051023.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
22. 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.
23. 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.
24. 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?nn=13490888#doc13776792bodyText2. [Zugriff am: 20.11.2024]
25. Kluge S, Janssens U, Welte T, Schälte G, Spinner CD, Malin JJ, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 (Stand: 31. Januar 2024). 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-0011_S3_Empfehlungen-zur-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2024-01_1.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
26. 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).
27. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2022;5(8):e2228008-e.
28. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Coronavirus SARS-CoV-2: Ansteckung und Übertragung. 2023. Verfügbar unter: <https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/basisinformationen/coronavirus-sars-cov-2-ansteckung-und-uebertragung/>. [Zugriff am: 07.05.2024]

29. UK Health Security Agency (UKHSA). COVID-19 infectious period - A rapid evidence review (update 1). 2024. Verfügbar unter: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/658580c723b70a0013234e62/COVID-19-infectious-period-a-rapid-evidence-review-update-1 .pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/658580c723b70a0013234e62/COVID-19-infectious-period-a-rapid-evidence-review-update-1.pdf). [Zugriff am: 20.11.2024]
30. Gliga S, Lübke N, Killer A, Gruell H, Walker A, Dilthey AT, et al. Rapid Selection of Sotrovimab Escape Variants in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron-Infected Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;76(3):408-15.
31. Raglow Z, Surie D, Chappell JD, Zhu Y, Martin ET, Kwon JH, et al. SARS-CoV-2 shedding and evolution in patients who were immunocompromised during the omicron period: a multicentre, prospective analysis. *Lancet Microbe*. 2024;5(3):e235-e46.
32. Shang W, Kang L, Cao G, Wang Y, Gao P, Liu J, et al. Percentage of Asymptomatic Infections among SARS-CoV-2 Omicron Variant-Positive Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(7).
33. 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.
34. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dorner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 2020;368(6491).
35. Zhang C, Zhou C, Xu W, Zheng S, Gao Y, Li P, et al. Transmission risk of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Medicine*. 2023;2(1):11-8.
36. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19 living guideline. Stand: 18 August 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372288/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2-eng.pdf?sequence=1>. [Zugriff am: 20.11.2024]
37. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren (STAKOB). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19, Stand: 08. Februar 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]
38. 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.
39. 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. [Zugriff am: 15.09.2022]
40. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline NG188: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (update 25. Januar 2024). 2020. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. [Zugriff am: 20.11.2024]

42. 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: 20.11.2024]
43. Cogliandro V, Bonfanti P. Long COVID: lights and shadows on the clinical characterization of this emerging pathology. *New Microbiol.* 2024;47(1):15-27.
44. Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U, Berlit P, Brinkmann F, Frank U, et al. S1-Leitlinie Long/Post-COVID (Stand: 30.05.2024). *Pneumologie.* 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0271_S1_Long-Post-Covid_2024-06_1.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
45. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology.* 2023;21(3):133-46.
46. 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).
47. AstraZeneca AB. Fachinformation: KAVIGALE 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: Januar. 2025.
48. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) vom 5. April 2023. Verfügbar unter: https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/96/regelungstext.pdf?__blob=publicationFile&v=2. [Zugriff am: 20.11.2024]
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-269. AZD3152 zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung. 2024.
50. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]
51. Häckl D, Pignot M, Dang PL, Lauenroth V, Jah F, Wendtner CM. [Clinical courses and costs for hospitalizations of potentially immunocompromised COVID-19 patients in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2024;149(7):e38-e46. Klinische Verläufe und Kosten für Hospitalisierungen von COVID-19-Patienten mit potenziell eingeschränktem Immunsystem in Deutschland.
52. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(3):384-91.
53. Singh J, Malik P, Patel N, Pothuru S, Israni A, Chakinala RC, et al. Kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2022;22(1):125-35.
54. Nagarajan R, Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Hariharan VS. COVID-19 Severity and Mortality Among Chronic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev Chronic Dis.* 2022;19:E53.
55. Danwang C, Noubiap JJ, Robert A, Yombi JC. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther.* 2022;19(1):3.
56. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J Infect.* 2021;82(3):329-38.

57. ElGohary GM, Hashmi S, Styczynski J, Kharfan-Dabaja MA, Alblooshi RM, de la Cámara R, et al. The Risk and Prognosis of COVID-19 Infection in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2022;15(2):45-53.
58. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):870-5.e1.
59. Nachtigall I, Kwast S, Hohenstein S, König S, Dang PL, Leiner J, et al. Retrospective, Observational Analysis on the Impact of SARS-CoV-2 Variant Omicron in Hospitalized Immunocompromised Patients in a German Hospital Network—The VISAGE Study. *Vaccines.* 2024;12(6):634.
60. Deng G, Zhou Q, Meng Y, Sun H, Du S, Liu Y, et al. Risk and outcomes of breakthrough COVID-19 infections in vaccinated immunocompromised patients: A meta-analysis. *MedComm (2020).* 2023;4(3):e307.
61. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(11):1652-7.
62. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccine effectiveness updates. 2023. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-04-19/05-COVID-Link-Gelles-508.pdf>. [Zugriff am: 07.05.2024]
63. Evans RA, Dube S, Lu Y, Yates M, Arnetorp S, Barnes E, et al. Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: insights from the observational population-based INFORM study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;35:100747.
64. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, Stand: 30. Mai 2024 2024. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/22_24.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]
65. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) - § 6 Meldepflichtige Krankheiten. 2024. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_6.html. [Zugriff am: 20.11.2024]
66. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) - § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. 2024. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_7.html. [Zugriff am: 20.11.2024]
67. 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. [Zugriff am: 20.11.2024]
68. Bundesministerium für Gesundheit. Infektionsradar - 7-Tage-Inzidenz im Zeitverlauf (Stand: 20.11.2024). 2024. Verfügbar unter: <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/covid/inzidenz>. [Zugriff am: 20.11.2024]
69. 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: 20.11.2024c]

70. Robert-Koch-Institut. COVID-19-Todesfaelle in Deutschland - Altersgruppen, Stand: 25. Oktober 2024 2024. Verfügbar unter: https://github.com/robert-koch-institut/COVID-19-Todesfaelle_in_Deutschland/blob/main/COVID-19-Todesfaelle_Deutschland.csv. [Zugriff am: 25.10.2024]
71. Robert-Koch-Institut. SARI-Krankenhaus-Sentinel, Stand: Stand: 09.02.2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/SARI-KH-Sentinel/SARI-Krankenhaus-Sentinel.html>. [Zugriff am: 21.11.2024]
72. Bundesministerium für Gesundheit. Infektionsradar - Hospitalisierungen wegen schwerer Atemwegs-erkrankung (Stand: 24.10.2024). 2024. Verfügbar unter: <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/covid/schwere-atemwegserkrankungen>. [Zugriff am: 24.10.2024]
73. Robert-Koch-Institut. COVID-19 RKI-Ratgeber, Stand: 04. Juni 2024 2024. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_COVID-19.html#doc16886050bodyText6. [Zugriff am: 25.09.2024]
74. AstraZeneca AB. Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet - Präexpositionsprophylaxe. 2024.
75. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung, Stand: September 2024. 2024. [Zugriff am: 13.12.2024]
76. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG2). Studienbericht: Ermittlung der Anzahl an gesetzlich versicherten Patienten mit erhöhtem Risiko für ein inadäquates Ansprechen auf COVID-19-Impfungen in Deutschland (Daten von 2022) 2024.
77. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A - Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®), Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6646/2023_05_08_Modul3A_Tixagevimab_Cilgavimab.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
78. Kalden J, Eger G. Erhöhte Infektanfälligkeit – primäre und sekundäre Immundefekte. Innere Medizin: Greten K.; 2010.
79. 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) Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9933/2023-11-02_AM-RL-XII_Tixagevimab-Cilgavimab_D-944_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]

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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-10: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sipavibart	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 und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	300 mg Sipavibart (angewendet als i.m. Injektion oder i.v. Infusion)	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	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 und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz eine COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Diese entsprechen den Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe von COVID-19.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Fachinformation ist Sipavibart (KAVIGALE®) nur zur i.m. Injektion oder i.v. Infusion bestimmt (1).

Die empfohlene Dosierung von Sipavibart beträgt 300 mg, angewendet als eine i.m. Injektion (in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels) oder eine i.v. Infusion.

Im Zuge des Beratungsgesprächs beim G-BA am 14. Dezember 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-269) wurde seitens der Geschäftsstelle die Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ als zVT zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 durch das SARS-CoV-2-Virus festgelegt (2) (siehe Abschnitt 3.1.2). Sipavibart ist derzeit das einzige wirksame auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel zur passiven Immunisierung bzw. Präexpositionsprophylaxe von COVID-19. Casirivimab/Imdevimab und Tixagevimab/Cilgavimab sind grundsätzlich zwar zwei mögliche Optionen für die Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 in Deutschland zugelassen, die Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab ist in Deutschland nicht mehr im Verkehr (2). Für beide Wirkstoffkombinationen liegen auch keine Hinweise zur klinischen Wirksamkeit auf Basis klinischer Daten vor. Demnach stellen beide Wirkstoffkombinationen keine geeigneten Therapieoptionen dar und wurden vom G-BA nicht als zVT bestimmt (siehe Abschnitt 3.1.2).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sipavibart	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 und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	1 ^b	300 mg Sipavibart (150 mg/ml)	300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	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 und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Diese entsprechen den Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe von COVID-19.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jeder Sipavibart-Umkarton enthält eine Durchstechflasche mit 300 mg Sipavibart (150 mg/ml).

Die empfohlene Dosierung von Sipavibart zur Präexpositionsprophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, beträgt 300 mg angewendet als i.m. Injektion vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels oder als i.v. Infusion (1).

Für die zVT „beobachtendes Abwarten“ 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 (zum Beispiel 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sipavibart	2.388,78 €	2.253,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	
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 [MwSt]) 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 15.02.2025. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

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

Zu bewertendes Arzneimittel (zbAM)

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Sipavibart jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 2.253,88 € pro Patient:in.

zVT

Die Therapiekosten für die zVT beobachtendes Abwarten sind nicht allgemeingültig bezifferbar.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

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 Patient 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sipavibart i.m.	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 und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	keine	keine	keine
Sipavibart i.v.	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 und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	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 und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Diese entsprechen den Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe von COVID-19.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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.

Entsprechend der Fachinformation von Sipavibart erfolgt die Behandlung als i.m. Injektion (in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels) oder als i.v. Infusion (1). Nur bei der i.v. Infusion entstehen zusätzliche GKV-Kosten.

Es bestehen keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Folglich fallen für die i.m. Injektion keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sipavibart i.v. Infusion	
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (3).

Infusionszeiten

Für eine i.v. Infusion des zbAM Sipavibart mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 8,30 € abrechnungsfähig.

Bei der i.m. Injektion 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 Patient 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 beziehungsweise 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 Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sipavibart i.m.	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer	Keine	0,00 €
Sipavibart i.v.	Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	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 und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Keine	0,00 €
<p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Diese entsprechen den Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 (4). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe 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. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sipavibart i.m.	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und	2.253,88 €	0,00 €	0,00 €	2.253,88 €
Sipavibart i.v.	Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	2.253,88 €	8,30 €	0,00 €	2.262,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht,	Patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a				
<p>Quelle: (5)</p> <p>a: 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 Präexposition prophylaxe von COVID-19 (4).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen

Es bestehen keine Kontraindikationen, die über die in der Fachinformation von Sipavibart genannten Gegenanzeigen hinausgehen (siehe auch Abschnitt 3.4.1) (1).

Insgesamt ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen.

Versorgungsbereich

Sipavibart ist zugelassen zur Präexposition prophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind.

Sipavibart ist das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel zur passiven Immunisierung gegen COVID-19, das eine breite in vitro Neutralisationsaktivität aufweist sowie eine klinische Wirksamkeit gegenüber allen während der Studiendurchführung zirkulierenden Virusvarianten zeigt. Grundsätzlich soll gemäß den Angaben der STIKO der Einsatz neutralisierender monoklonaler Antikörper zur SARS-CoV-2-Präexposition prophylaxe nur für Wirkstoffe erwogen werden, die auf die zum Zeitpunkt des Einsatzes zirkulierenden SARS-CoV-2-Virusvarianten abgestimmt sind (6).

Insgesamt sind die Versorgungsanteile von Sipavibart von vielfältigen, besonders dynamischen Faktoren abhängig, wie z. B. der Entstehung, den biologischen Eigenschaften, der Infektiosität und Dominanz der aktuellen und künftigen SARS-CoV-2-Varianten, des Immunitätsstatus der Patient:innen im Anwendungsgebiet (gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung) durch aktive Immunisierung und vorangegangene Infektionen bzw. COVID-19-Erkrankungen, oder das Vorhandensein weiterer wirksamer Arzneimittel zur Präexposition prophylaxe gegen COVID-19. Aufgrund der besonderen Dynamik der COVID-19-Situation lassen sich keine verlässlichen Aussagen zu aktuellen und künftigen Versorgungsanteilen im Anwendungsgebiet treffen.

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.

Da sich aufgrund der besonders dynamischen COVID-19-Situation keine verlässlichen Aussagen zu aktuellen und künftigen Versorgungsanteilen treffen lassen, können keine verlässlichen Aussagen zu möglichen Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten gemacht werden.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieses Medikaments wurden der aktuell gültigen Fachinformation entnommen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe-Einträge (Stand 15.02.2025) sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-269. AZD3152 zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung. 2024.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand 1. Quartal 2025. 2025.
4. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]
5. AstraZeneca AB. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2025.
6. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, Stand: 30. Mai 2024 2024. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/22_24.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]

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 KAVIGALE® 300 mg (1) nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung im Rahmen der Indikation 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.

KAVIGALE® sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation) angewendet werden.

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

Die Verabreichung sollte unter Bedingungen erfolgen, bei denen die Behandlung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie möglich ist. Personen sollten nach der Anwendung gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 300 mg Sipavibart, verabreicht als intramuskuläre Injektion oder intravenöse Infusion.

Besondere Patientengruppen

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 Sipavibart bei Kindern unter 12 Jahren und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

KAVIGALE ist zur intramuskulären (i.m.) oder intravenösen (i.v.) Anwendung bestimmt.

Intramuskuläre Injektion

Dieses Arzneimittel soll als einzelne intramuskuläre Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels verabreicht werden.

Intravenöse Infusion

Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Nach der Infusion soll das Applikationsset mit ausreichend 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5%iger) Dextroselösung zur Injektion gespült werden, um die Abgabe der erforderlichen Dosis sicherzustellen.

Infusion mit einem Infusionsbeutel

Nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5%iger) Dextroselösung zur Injektion soll dieses Arzneimittel als Infusion durch Schwerkraft oder mit einer Infusionspumpe über etwa 20 Minuten verabreicht werden. Dabei sollte ein Applikationsset mit einem sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung verwendet werden.

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

Unverdünnte Infusion mit einer Spritzenpumpe

Dieses Arzneimittel soll mittels einer Spritzenpumpe als 2 ml (300 mg) unverdünnte intravenöse Infusion über mindestens 6 Minuten verabreicht werden.

Wenn Anzeichen und Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (infusion-related reaction, IRR) auftreten, soll die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder gestoppt werden, und es ist eine Behandlung mit geeigneten Arzneimitteln und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4 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.

Antivirale Resistenz

Sipavibart wurde entwickelt, um gegen frühe Omikron-Stämme mit Pseudovirus-Neutralisations-IC₅₀-Werten von 3,6 ng/ml (XBB.1-Variante) bis 25,0 ng/ml (BA.2.75-Variante) wirksam zu sein. Das Ausmaß und die Dauer der Schutzwirkung gegen Viren mit mäßig erhöhtem IC₅₀-Wert (z. B. JN.1, IC₅₀ 83,1 ng/ml) ist reduziert und die klinische Relevanz einer prophylaktischen Wirkung unklar. Aufgrund der fehlenden *in-vitro*-Neutralisationsaktivität ist nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen symptomatisches COVID-19 bietet bei Virusvarianten, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bei Entscheidungen über den Einsatz von Sipavibart zur Vorbeugung von COVID-19 soll berücksichtigt werden, was über die Merkmale der zirkulierenden SARS-CoV-2-Virusvarianten bekannt ist, einschließlich der geografischen Prävalenz. Die *in-vitro*-Neutralisationsaktivität von Sipavibart gegen SARS-CoV-2-Virusvarianten ist in Tabelle 2 dargestellt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Patienten, die Sipavibart erhalten, sollen über die Möglichkeit des Auftretens von Durchbruchinfektionen informiert werden. Wenn Anzeichen oder Symptome von COVID-19 auftreten (zu den häufigsten Symptomen gehören Fieber, Schüttelfrost, rauher Hals, Husten, Müdigkeit und neu aufgetretener Verlust des Geschmacks- oder Geruchssinns; zu den schwerwiegendsten Symptomen gehören Schwierigkeiten beim Atmen oder Kurzatmigkeit, Sprach- oder Mobilitätsverlust, oder Verwirrtheit und Brustkorbschmerz), sollen die Betroffenen angehalten werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen.

Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden bei humanen monoklonalen Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörpern beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Verabreichung sofort abzubrechen und eine Behandlung mit geeigneten Arzneimitteln und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR)

IRRs wurden in klinischen Studien mit intravenöser Verabreichung von Sipavibart beobachtet und waren von leichter Ausprägung (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn Anzeichen und Symptome einer IRR auftreten, soll die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder gestoppt werden, und es ist eine Behandlung mit geeigneten Arzneimitteln und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten.

Klinisch signifikante Blutgerinnungsstörungen

Wie bei allen anderen intramuskulären Injektionen soll Sipavibart bei Patienten mit Thrombozytopenie oder einer anderen Gerinnungsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

COVID-19-Impfstoffe

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,8 mg Polysorbat 80 in jeder Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es ist nicht zu erwarten, dass Sipavibart renal ausgeschieden oder durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Daher sind Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die renal ausgeschieden werden oder Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind, unwahrscheinlich.

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

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Sipavibart bei Schwangeren vor.

Mit Sipavibart wurden keine präklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. In einer Gewebe-Kreuzreaktivitätsstudie mit Sipavibart wurde keine Bindung an humanes fötales Gewebe oder Fortpflanzungsgewebe festgestellt.

Es ist bekannt, dass humane IgG1-Antikörper die Plazentaschranke passieren; daher kann Sipavibart potenziell von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Es ist nicht bekannt, ob die potenzielle Plazentagängigkeit von Sipavibart einen Behandlungsnutzen oder ein Risiko für den sich entwickelnden Fötus darstellt.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sipavibart in die Muttermilch übergeht. Beim Menschen erfolgt die Ausscheidung von IgG-Antikörpern in die Milch in den ersten Tagen nach der Geburt und sinkt bald darauf auf niedrige Konzentrationen ab. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte Sipavibart während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Sipavibart auf die menschliche Fertilität vor.

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

KAVIGALE 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**

Bei Patienten, die Sipavibart als intramuskuläre Injektion erhalten, ist die häufigste Nebenwirkung eine Reaktion an der Injektionsstelle (4,1 %). Bei Patienten, die Sipavibart als intravenöse Infusion erhalten, sind die häufigsten Nebenwirkungen Reaktionen an der Infusionsstelle (1,9 %) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (1,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 3-17 sind nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) aufgeführt. Innerhalb jeder SOC sind die bevorzugten Begriffe nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad dargestellt. 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 3-17: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	MedDRA-bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Intramuskuläre Verabreichung		
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ^a	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle ^b	Häufig
Intravenöse Verabreichung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Infusionsstelle ^c	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^d	Häufig

MedDRA-Systemorganklasse	MedDRA-bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Intramuskuläre Verabreichung		
a: Einschließlich der folgenden bevorzugten Begriffe: Pruritus, Erythem, Überempfindlichkeit, Urtikaria, Dermatitis allergisch und Medikamentenausschlag.		
b: Einschließlich der folgenden bevorzugten Begriffe: Schmerzen an der Injektionsstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle und Wärme an der Injektionsstelle.		
c: Einschließlich der folgenden bevorzugten Begriffe: Blauer Fleck an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Juckreiz an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle, Extravasat an der Infusionsstelle und Schwellung an der Infusionsstelle.		
d: Einschließlich der folgenden Symptome: Übelkeit, Arthralgie, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Dyspepsie, Schmerzen, Hypotonie, Gesichtsrötung, Husten, Beschwerden im Brustkorb, Schwindelgefühl und Kurzatmigkeit.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen traten innerhalb von 14 Tagen nach der Verabreichung auf, waren von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und klangen meist innerhalb weniger Tage ab.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten innerhalb von 7 Tagen nach der Verabreichung auf, waren von leichter Ausprägung und klangen meist innerhalb weniger Tage ab.

Reaktionen an der Infusionsstelle

Reaktionen an der Infusionsstelle traten innerhalb von 7 Tagen nach der Verabreichung auf, waren von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und klangen innerhalb weniger Tage ab.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion traten während oder am selben Tag der Infusion auf, waren von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und klangen innerhalb weniger Tage ab.

Kinder und Jugendliche

Für Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren bis < 18 Jahren liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten vor (n=8). Für Kinder < 12 Jahren liegen keine Daten vor. Das Sicherheitsprofil bei jugendlichen Teilnehmern ≥ 12 Jahren ähnelte dem der Erwachsenen.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
E-Mail: CoV2MAB@pei.de
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Sipavibart.

In klinischen Studien wurden Sipavibart-Dosen von bis zu 1200 mg intravenös 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 KAVIGALE® (2) sind folgende Anforderungen 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 II C – 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 Europäischen Union

festgelegten Stichtage (List of European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission, EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, 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 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 3-18 aufgeführt (3).

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Fehlende Informationen		
Einsatz bei schwangeren Frauen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Nicht-interventionelle Studie nach der Zulassung zur Sicherheit von KAVIGALE® bei Frauen während der Schwangerschaft. Finaler Bericht: Q4 2031

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 gegebenenfalls 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 KAVIGALE® Fachinformation (1) sowie des EPAR einschließlich seiner Anhänge (2, 3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Product information Kavigale: Zusammenfassung der Merkmal des Arzneimittels. 2025.
3. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report - Kavigale (sipavibart). 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-19 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation (1) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Sipavibart erforderlich sind.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, 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 3-10 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 Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation: KAVIGALE 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: Januar. 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienresultatendatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	SUPERNOVA	ClinicalTrials ^b (1) EUCTR ^b (2) ICTRP ^b (3, 4)	laufend	10.11.2023	Ja	(5)	3.334	148
2	SUPERNOVA (sub-study)	ClinicalTrials ^b (1) EUCTR ^b (2) ICTRP ^b (3, 4)	abgeschlossen	-	Nein	(6)	468	0
3	SUPERNOVA (safety cohort)	ClinicalTrials ^b (1) EUCTR ^b (2) ICTRP ^b (3, 4)	abgeschlossen	-	Nein	(7)	57	0
4	NOVELLA	ClinicalTrials (8) ICTRP (9)	abgeschlossen	-	Nein	(10)	116	0
5	LITTLE DIPPER	ClinicalTrials (11) ICTRP (12)	abgeschlossen	-	Nein	(13)	96	0
Gesamt							4.071	148
In Prozent (%)								3,6
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)</p> <p>b: In den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP werden die Hauptkohorte der Studie SUPERNOVA und die Kohorte der Substudie in gemeinsamen Registereinträgen geführt</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen

1. ClinicalTrials.gov. NCT05648110 - Titel: Study Understanding Pre-Exposure pRophylaxis of NOVel Antibodies (SUPERNOVA) Sub-study: Study Understanding Pre-Exposure pRophylaxis of NOVel Antibodies (SUPERNOVA) Sub-study (SUPERNOVA). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05648110>. [Zugriff am: 17.12.2024]
2. EUCTR. 2022-002378-95 - Titel: A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment. 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002378-95>. [Zugriff am: 16.12.2024]
3. ICTRP. EUCTR2022-002378-95-BE - Titel: A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment - SUPERNOVA. 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002378-95-BE>. [Zugriff am: 17.12.2024]
4. ICTRP. CTIS2024-512554-15-00 - Titel: A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment - D7000C00001. 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512554-15-00>. [Zugriff am: 17.12.2024]
5. AstraZeneca AB. SAS-Auszug: SUPERNOVA - Country and Site-ID Full analysis Set. 2025.
6. AstraZeneca AB. SAS-Auszug: SUPERNOVA (Substudy) - Country and Site-ID Full analysis Set. 2025.
7. AstraZeneca AB. SAS-Auszug: SUPERNOVA (Sentinel Safety Cohort) - Country and Site-ID Full analysis Set. 2025.
8. ClinicalTrials.gov. NCT06057064 - Titel: Study Will Assess the Safety, Neutralizing Activity and Efficacy of AZD3152 in Adults With Conditions Increasing Risk of Inadequate Protective Immune Response After Vaccination and Thus Are at High Risk of Developing Severe COVID-19 (NOVELLA). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06057064>. [Zugriff am: 17.12.2024]
9. ICTRP. NCT06057064 - Titel: A Phase II Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Neutralizing Activity and Efficacy of AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants Having an Increased Risk for Inadequate Response to Active Immunization (NOVELLA). 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06057064>. [Zugriff am: 17.12.2024]
10. AstraZeneca AB. SAS-Auszug: NOVELLA - Country and Site-ID Full analysis Set. 2025.

11. ClinicalTrials.gov. NCT05872958 - Titel: A Phase I, Randomized, Safety and Pharmacokinetics Study of AZD3152 in Healthy Adults (Little DIPPER). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05872958>. [Zugriff am: 16.12.2024]
12. Ictrp. NCT05872958 - Titel: A Phase I, Randomized, Safety and Pharmacokinetics Study of AZD3152 in Healthy Adults (Little DIPPER). 2024. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05872958>. [Zugriff am: 16.12.2024]
13. AstraZeneca AB. SAS-Auszug: LITTLE DIPPER - Country and Site-ID Full analysis Set. 2025.