

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotrovimab (Xevudy)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben

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

Stand: 10.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	74
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	77
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	85
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Risiko für COVID-19 Infektion, Hospitalisierung und Tod nach Altersgruppe.	17
Tabelle 3-2: mögliche Endorganschäden auf Grund multifaktorieller Ursachen in Zusammenhang mit dem Post-/Long-COVID-Syndrom (⁶² AWMF, et al., 2021).....	18
Tabelle 3-3: Übersicht über mögliche Risikofaktoren im Zusammenhang mit COVID-19 ...	20
Tabelle 3-4: Schweregrad-Kategorien einer SARS-CoV-2-Infektion (⁶⁵ NIH, 2022).....	22
Tabelle 3-5: Neuerkrankungen in Deutschland für das im Zeitraum Februar 2021 bis Februar 2022 (¹⁵³ RKI, 2022)	35
Tabelle 3-6: Zielpopulation im Anwendungsgebiet	42
Tabelle 3-7: Entwicklung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren im Anwendungsgebiet.....	45
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	46
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	80
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	82
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	83
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	85
Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen.....	95
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken	99
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Infektion und Replikation von SARS-CoV-2. Adaptiert nach (⁹ Bergmann, et al., 2020; ¹⁰ Elshabrawy, 2020; ¹¹ Jiang, et al., 2020; ¹² Sun, et al., 2020; ¹³ Sanders, et al., 2020; ¹⁴ Hoffmann, et al., 2020).....	13
Abbildung 3-2: COVID-19 Einteilung (⁵⁹ Koczulla, et al., 2021).....	18
Abbildung 3-3: Verteilung der aufgetretenen COVID-19 Fälle weltweit (³⁹ ECDC, 2022)....	19
Abbildung 3-4: Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 (⁹¹ STAKOB, 2022; ⁹² COVRIIN, 2022); Stand 6.4. 2022	25
Abbildung 3-5: Wirksamkeit aktuell verfügbarer monoklonaler Antikörper gegen SARS-CoV-2-Varianten (⁹² COVRIIN, 2022).....	31
Abbildung 3-6: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz seit März 2020 bis März 2022 (Quelle: (¹⁵³ RKI, 2022), eigene Darstellung).....	34
Abbildung 3-7: COVID-19 Fälle nach Altersgruppe und Geschlecht pro 100.000 Einwohner (Quelle: (¹⁵⁷ RKI, 2022), eigene Darstellung)	36
Abbildung 3-8: Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE2	Angiotensin-Converting-Enzyme 2
ADL	Activity of Daily Live
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (akutes Lungenversagen)
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
CASMIN	Comparative Analysis of Social Mobility in Industrial Nations
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
CYP	Cytochrom P450
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
FDA	Food and Drug Administration
FiO ₂	fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstoffkonzentration)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GSK	GlaxoSmithKline
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
IfSG	Infektionsschutzgesetz

IgG	Immunglobulin G
IgG1κ	Immunglobulin G1κ
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
IRR	Infusion-Related Reaction (Infusionsbedingte Reaktionen)
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MAH	Marketing Authorisation Holder
MAKV	Monoklonale-Antikörper-Verordnung
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
mg	Milligramm
MIP1α	Makrophagen-Entzündungsprotein 1 alpha
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilber
mRNA	messenger-RNA (Boten-Ribonukleinsäure)
N	Total Number (Gesamtanzahl)
NIH	National Institutes of Health
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PaO ₂	arterial partial pressure of oxygen (arterieller Sauerstoffpartialdruck)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PICS	Post Intensive Care Syndrome
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RNA	Ribonukleinsäure

RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
SpO ₂	peripheral capillary oxygen saturation (periphere kapillare Sauerstoffsättigung)
STROSA	Standardized Reporting of Secondary data Analyses
TMPRSS2	Transmembrane Protease Serine 2
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Sotrovimab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-

Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, lautet gemäß G-BA:

- Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes¹ (¹G-BA, 2020).

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).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen und fand am 29. Oktober 2020 mit der Vorgangsnummer 2020-B-246 statt. In dem Gespräch wurde durch den G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, die in Abschnitt 3.1.1 aufgeführt ist. Diese Festlegung kann der Niederschrift zum o.g. Beratungsgespräch entnommen werden (¹G-BA, 2020).

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotrovimab. Als Therapie nach Maßgabe des Arztes wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von COVID-19 gewährleistet (¹G-BA, 2020).

In der Therapie nach Maßgabe des Arztes sind abhängig von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir) als auch nicht-medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen (¹G-BA, 2020).

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Evidenz bzw. des Anwendungsgebietes der einzelnen Wirkstoffe wurde dargestellt (¹G-BA, 2020;²G-BA, 2020).

Mit Schreiben vom 05. November 2020 übermittelte der G-BA die vorläufige Fassung der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch an GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (²G-BA, 2020). Änderungswünsche und Kommentare wurden von GSK mit Schreiben vom 24.

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

November 2020 an den G-BA zurückgesandt (³GSK, 2020). Die finale Fassung der Niederschrift wurde mit Schreiben des G-BA vom 02. Dezember 2020 an GSK gesendet (¹G-BA, 2020).

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 Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die im Beratungsgespräch vom 29. Oktober 2020 mit dem G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (¹G-BA, 2020).

GSK folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA. Die ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ wird aus Sicht von GSK in der Studie COMET-ICE adäquat umgesetzt, da die eingeschlossenen Patienten gemäß Studienprotokoll neben der Studienintervention bzw. Placebo mit medikamentösen und nicht-medikamentösen etablierten Maßnahmen des Therapiestandards zur Behandlung akuter COVID-19 behandelt werden konnten. Ausgeschlossen hiervon waren lediglich (Hydroxy-) Chloroquin (erhöhte Risiken und unklarer Nutzen, deshalb kein Therapiestandard) sowie Rekonvaleszentenplasma (⁴GSK, et al., 2021). Diese Möglichkeit wurde im Rahmen der Studie genutzt; konkret wurden im Vergleichsarm 14 % der Patienten mit systemischen Antiinfektiva, 7 % mit Dexamethason, 2 % mit Ivermectin und 1 % mit Remdesivir (nur bei hospitalisierten Patienten eingesetzt) behandelt. Bei 2 bzw. 3 Patienten kam es durch Behandlung mit Hydroxychloroquin bzw. Rekonvaleszentenplasma zu einer Protokollverletzung (⁵FDA, 2022). Die Behandlung konnte demnach auch während der Studie individuell, in Abhängigkeit von Schwere der Erkrankung und Symptomen, auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA mit Schreiben des G-BA vom 02. Dezember 2020 entnommen (¹G-BA, 2020).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-246 GSK'136/VIR-7831 zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 2020 02.12.2020.
2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-246 GSK'136/VIR-7831 zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 2020 05.11.2020.
3. GSK, GlaxoSmithKline. Rückmeldung zu vorläufigen Niederschriften zu GSK`136/VIR-7831 (2020-B-246 und 2020-B-247). 2020 18.11.2020.
4. GSK, GlaxoSmithKline; Vir, Vir Biotechnology Inc. Clinical Study Report for the VIR-7831-5001 study (Day 29 analysis): A Phase II/III randomised, multi-center, doubleblind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of monoclonal antibody VIR-7831 for the early treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in non-hospitalized patients (VIR-7831-5001(214367)). 2021 24.06.2021.
5. FDA, Food and Drug Administration. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF SOTROVIMAB 2022 27.04.2022. Available from: <https://www.fda.gov/media/149534/download>.

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.

Im Dezember 2019 wurde ein neuartiges Coronavirus (Genus: Beta-Coronavirus, Subgenus: Sarbecovirus) gemeldet, das in Wuhan (China) schwere Pneumonien verursachte. Das Virus wurde als Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 (SARSCoV-2) bezeichnet, die aus der SARS-CoV-2-Infektion resultierende Erkrankung als Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19). SARS-CoV-2 hat sich auf der ganzen Welt ausgebreitet und zu knapp 460 Millionen bestätigten COVID-19 Fällen sowie über 6.000.000 Todesfällen geführt (¹Boni, et al., 2020).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden durch Coronaviren das Schwere Akute Respiratorische Syndrom (SARS) im Jahr 2002 und das Middle East Respiratory Syndrome (MERS) im Jahr 2012 ausgelöst (²Zhou, et al., 2020; ³Wang, et al., 2020). Die Erreger waren das SARS-CoV-1 bzw. das MERS-CoV. COVID-19 wird durch einen neuartigen Coronavirus-Stamm (SARS-CoV-2) verursacht, dessen Genom zu 96,2% mit dem eines Fledermaus-Beta-Coronavirus übereinstimmt (⁴Zhou, et al., 2020).

Ätiologie und Pathogenese

Coronaviren sind membranumhüllte RNA-Viren, die zur Familie der Coronaviridae gehören. Sie bilden Oberflächenproteine (sogenannte Spikes oder Spike-Proteine) und besitzen ein einzelsträngiges RNA-Genom. Eine weite Verbreitung von Coronaviren ist unter Säugetieren und Vögeln zu beobachten, aber auch Menschen können sich mit ihnen infizieren, da Coronaviren in der Lage sind, die biologischen Artgrenzen zu überspringen. Humanpathogene Coronavirus-Spezies verursachen Infektionen der Atemwege und des Magen-Darm-Trakts (⁵Laue, et al., 2021; ⁶Graham, et al., 2010; ⁷Alm, et al., 2020; ⁸Cui, et al., 2019).

Durch Bindung an den Angiotensin-Converting-Enzyme 2 (ACE2) -Rezeptor dringt das Virus in die Wirtszellen ein. Die Spaltung durch die Serinprotease TMPRSS2 (Transmembrane Protease Serine 2) ermöglicht die Fusion mit der Wirtsmembran. Nach Freisetzung der viralen RNA in das Zytoplasma entstehen durch Translation virale Proteine. Des Weiteren wird mithilfe der RNA-abhängigen RNA-Polymerase die virale RNA repliziert. Die neu gebildeten Strukturproteine und die RNA werden zu einer Viruseinheit zusammengesetzt und anschließend durch Exozytose aus der Wirtszelle freigesetzt (⁹Bergmann, et al.,

2020;¹⁰Elshabrawy, 2020;¹¹Jiang, et al., 2020;¹²Sun, et al., 2020;¹³Sanders, et al., 2020;¹⁴Hoffmann, et al., 2020). Abbildung 3-1 zeigt die Infektion und Replikation von SARS-CoV-2.

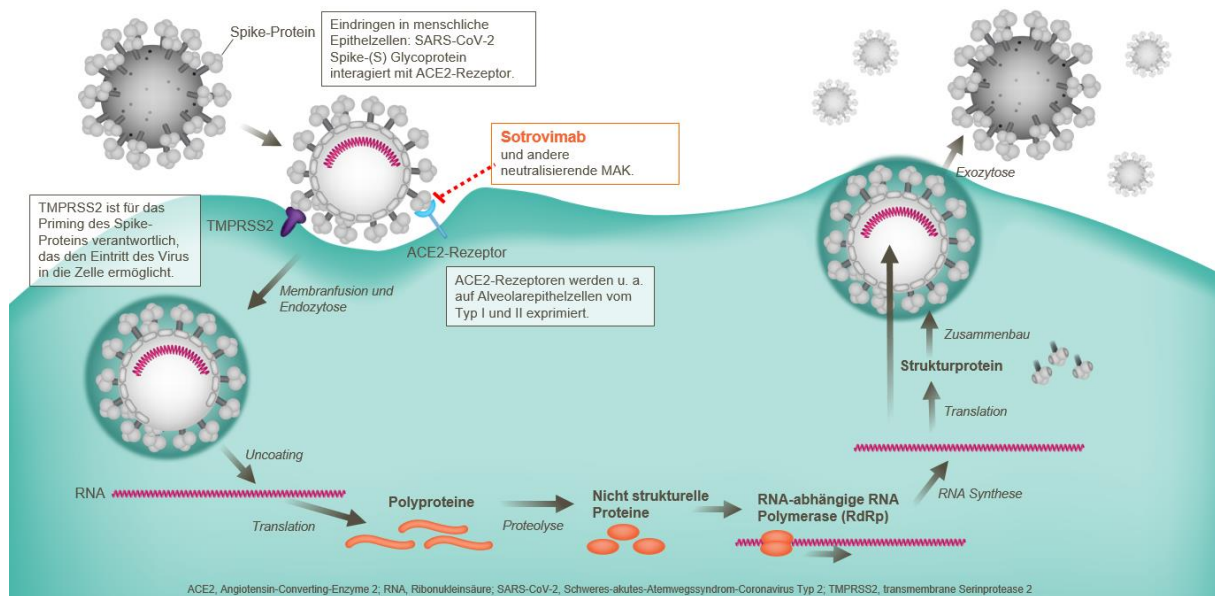


Abbildung 3-1: Infektion und Replikation von SARS-CoV-2. Adaptiert nach (⁹Bergmann, et al., 2020;¹⁰Elshabrawy, 2020;¹¹Jiang, et al., 2020;¹²Sun, et al., 2020;¹³Sanders, et al., 2020;¹⁴Hoffmann, et al., 2020)

Virusvariante

Alle Viren verändern sich im Laufe der Zeit, so auch SARS-CoV-2. Während die meisten Veränderungen wenig bis keine Auswirkungen auf die Eigenschaften des Virus haben, können manche Mutationen z.B. die Übertragbarkeit und Virulenz des Virus beeinflussen (¹⁵RKI, 2022). Die WHO klassifizierte folgende Varianten als besorgniserregend (Variants of Concern, VOC) (¹⁶WHO, 2022):

Alpha (B.1.1.7)

Die Alpha Variante wurde erstmals im September 2020 in Großbritannien nachgewiesen und im Dezember 2020 durch die britischen Behörden berichtet. Diese SARS-CoV-2-Virusvariante dominierte das europäische Pandemiegeschehen im Frühjahr 2021, zeigte eine höhere Rate an infizierten Kontaktpersonen und wurde mit einer erhöhten Fallsterblichkeit in allen Altersgruppen assoziiert.

Eine Sonderform der Alpha-Variante stellt die B.1.1.7 mit E484K dar, die die zusätzliche Mutation E484K im Spike-Protein aufweist. Diese Mutation resultiert in einer herabgesetzten Empfindlichkeit des Virus gegenüber bereits gebildeten neutralisierenden Antikörpern, sodass eine geringere Wirksamkeit der aktuell verfügbaren Impfstoffe vermutet wird (¹⁵RKI, 2022;¹⁷RKI, 2022).

Beta (B.1.351)

Von einem vermehrten Auftreten dieser Virusvariante wurde erstmals im Dezember 2020 in Südafrika berichtet. Studien weisen zum einen auf eine erhöhte Übertragbarkeit der Beta-Variante hin, zum anderen auf eine reduzierte Immunantwort nach Infektion mit der Ursprungsvariante sowie eine verminderte Wirksamkeit bestimmter Impfstoffe.

Des Weiteren gibt es Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Reinfektionen nach durchgemachter Infektion mit einer zuvor zirkulierenden SARS-CoV-2 Variante (¹⁵RKI, 2022;¹⁷RKI, 2022).

Gamma (P.1)

Diese Gamma-Variante wurde im November 2020 erstmals in Brasilien nachgewiesen und verbreitete sich dort (¹⁷RKI, 2022). Für Gamma wird eine erhöhte Übertragbarkeit, eine erhöhte Virulenz und eine verringerte Effektivität neutralisierender Antikörper angenommen (¹⁸Faria, et al., 2021;¹⁹Faria, et al., 2021).

Delta (B.1.617.2)

Diese Variante, im Oktober 2020 erstmals in Indien nachgewiesen, weist Mutationen auf, die zu einer erhöhten Übertragbarkeit des Virus führen und mit einer reduzierten Wirksamkeit der Immunantwort in Verbindung gebracht werden. Studien deuten darauf hin, dass eine vollständige Impfserie vor schweren Krankheitsverläufen durch Delta sehr gut schützt. Ein unvollständiger Impfschutz hingegen (eine von zwei Dosen) bietet gegen milde Verläufe einen geringeren Schutz. Von März bis Dezember 2021 war die Delta-Variante u.a. in Deutschland die vorherrschende Variante.

Die WHO erklärte im Mai 2021 Delta zur VOC. Denn für diese SARS-CoV-2 Linie mit ausgeprägtere ACE2-Rezeptor-Affinität wurde eine erhöhte Infektiosität nachgewiesen. Zudem wurden bei Delta-Infektionen höhere Raten an Hospitalisierung, Besuche von Intensivstationen und Tod beobachtet, was auf eine höhere Virulenz hinweist (¹⁵RKI, 2022;¹⁷RKI, 2022).

Omikron (B.1.1.529)

Die Omikron-Variante wurde zuerst in Südafrika nachgewiesen und am 26.11.2021 von der WHO zur VOC erklärt. Verglichen mit dem ursprünglichen SARS-CoV-2 Typ aus Wuhan weist Omikron eine ungewöhnlich hohe Mutationszahl (ca. 30 Aminosäureänderungen) im Spike-Protein auf. Von manchen dieser Mutationen ist ein Einfluss auf die Übertragbarkeit, Immunevasion und Erhöhung der Transmission bekannt, bei vielen von ihnen ist die Bedeutung jedoch unklar. Die Omikron-Variante, der mittlerweile drei Sublinien (BA.1, BA.2 und BA.3) zugerechnet werden, zeigte eine rasche Verbreitung und wurde inzwischen weltweit nachgewiesen (auch in Deutschland). Omikron ist in vielen Ländern derzeit die dominierende Variante (¹⁵RKI, 2022;¹⁷RKI, 2022).

Inkubation

Die mediane Inkubationszeit einer SARS-CoV-2-Infektion wurde mit ca. fünf Tagen angegeben und kann bis zu 14 Tage betragen (²⁰McAloon, et al., 2020). Bei den Virusvarianten Alpha und Delta könnte die Inkubationszeit um etwa 1,5-2 Tage kürzer sein (²¹Homma, et al., 2021;²²Li, et al., 2022), für die Omikron-Variante wurde eine Inkubationszeit von ca. 3 Tagen berichtet (²³Jansen, et al., 2021).

Eine Analyse der Inkubationszeit nach Alter für SARS-CoV-2-Infektionen aus 164 Fällen in Singapur zeigte, dass die mediane Inkubationszeit bei den ≥ 70 -Jährigen signifikant länger war als bei den < 70 -Jährigen (8 vs. 5 Tage; $p=0,040$). Es ergab sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Inkubationszeit und Krankentagen bei stationärer Aufnahme der < 70 -Jährigen, was auf eine frühere Hospitalisierung von Patienten mit längerer Inkubationszeit hindeutet (²⁴Tan, et al., 2020).

Pathophysiologie

COVID-19 ist eine Infektionskrankheit, die durch das SARS-CoV-2 verursacht wird und in der Regel leichte bis mittelschwere Atemwegserkrankungen hervorruft. Die Infektion kann jedoch zu einer schweren Erkrankung fortschreiten (²⁵Parasher, 2021). Das Spike-Protein von SARS-CoV-2 ist dabei für den viralen Eintritt in gesunde Wirtszellen essenziell und stellt das primäre Ziel der Immunantwort dar (¹⁰Elshabrawy, 2020;¹⁴Hoffmann, et al., 2020). Die Evolution des Virus führt zu Genommutationen im Spike-Protein, die zu einer Immunevasion und Medikamentenresistenz führen können (²⁶Laamarti, et al., 2020;²⁷Forni, et al., 2017).

Die direkte virale Toxizität sowie die Dysregulation der Immunantwort aufgrund eines erhöhten Zytokinpiegels tragen zu Multiorganschäden bei. Schädigung von Endothelzellen beim Eindringen von Viruszellen führt zu Thromboinflammation und Ungleichgewicht pro- und antikoagulierender Signalwege. Zudem verursacht die Dysregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) Gewebeschäden und Vasokonstriktion (²⁸Gupta, et al., 2021;²⁹Gulati, et al., 2020;³⁰Abboud, et al., 2020;³¹Liu, et al., 2020).

Erhöhte Spiegel zirkulierender Entzündungsmarker und Immunzellen im Blut, die auf eine systemische Hyperinflammation hinweisen, sind mit dem Schweregrad der Erkrankung und einer erhöhten Mortalität assoziiert (²Zhou, et al., 2020;³²Ruan, et al., 2020;³³Wu, et al., 2020;³⁴Zhou, et al., 2020;³⁵Qin, et al., 2020). Bei Patienten mit schweren COVID-19 Verläufen wurde von erhöhten Plasmakonzentrationen proinflammatorischer Zytokine berichtet, darunter Interleukin (IL)-6 und IL-10, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), Monocyte-chemoattractant-protein-1 (MCP-1), Makrophagen-Entzündungsprotein 1alpha (MIP1 α) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) (³⁶Yuki, et al., 2020).

Bei den meisten Patienten verläuft die Erkrankung leicht bis mittelschwer mit Symptomen, die ohne Hospitalisierung zu Hause behandelt werden können (³⁷Esakandari, et al., 2020). Eine Studie aus China, die den Schweregrad der Erkrankung bei 44.415 Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion untersuchte, zeigte, dass die meisten Fälle (81%) als leicht (keine Pneumonie

oder leichte Pneumonie), 14% als schwerwiegend (Dyspnoe, Atemfrequenz ≥ 30 /Minute, Blutsauerstoffsättigung $\leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ und/oder Lungeninfiltrate $> 50\%$ innerhalb von 24 - 48 Stunden) und 5% als kritisch (Atemversagen, septischer Schock und/oder Funktionsstörungen oder Multiorganversagen) einzustufen waren (³³Wu, et al., 2020).

Mortalität

Die gemeldeten Gesamtsterblichkeitsraten variieren je nach geografischer Lage, Pflegesituation (Krankenhausaufenthalt und/oder Intensivstation), Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit. Die Letalitätsrate von COVID-19 liegt weltweit bei 1,5%, in Deutschland beträgt diese 0,88% (³⁸Karagiannidis, et al., 2020;³⁹ECDC, 2022;⁴⁰CDC, 2022;⁴¹Statistica, 2022). Für einige Bevölkerungsgruppen (hohes Alter, Komorbiditäten) beträgt die Letalität ca. 25-35% (⁴²Flick, 2020;⁴³Ferguson, et al., 2020;⁴⁴CDC, et al., 2020). Die Sterblichkeitsrate ist am höchsten bei Personen, die einen schweren/kritischen Verlauf haben und/oder stationär behandelt werden, und stellt weltweit eine erhebliche Belastung für Patienten und Gesundheitssysteme dar (⁴⁵Feng, et al., 2020). Zunehmendes Alter steht in einem signifikanten Zusammenhang mit Mortalität und Schweregrad der Erkrankung, wobei die meisten COVID-19 bedingten Hospitalisierungen und Todesfälle bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren auftreten (⁴⁶WHO, 2022;⁴⁷CDC, 2022).

Bei Patienten < 65 Jahren treten die meisten Todesfälle bei Vorliegen von Grunderkrankungen auf; hierzu gehören Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, chronische Nieren- und Atemwegserkrankungen und Adipositas (²Zhou, et al., 2020;³²Ruan, et al., 2020;⁴⁵Feng, et al., 2020;⁴⁸Ioannidis, et al., 2020;⁴⁹Williamson, et al., 2020;⁵⁰Guan, et al., 2020;⁵¹Atkins, et al., 2020;⁵²Gu, et al., 2020;⁵³Steinberg, et al., 2020;⁵⁴Nandy, et al., 2020).

Das Risiko für Hospitalisierung und einen tödlichen Verlauf von COVID-19 steigt allerdings bereits ab einem Alter von 30 Jahren. So ist die Wahrscheinlichkeit für einen stationären Aufenthalt in den Altersgruppen 30-39 und 40-49 Jahren doppelt so hoch wie bei den 18-29-Jährigen, bei Patienten im Alter von 50-64 Jahren sogar 4-mal so hoch. Das Mortalitätsrisiko ist in diesen Altersgruppen um das 4-, 10- bzw. 30-fache erhöht (siehe Tabelle 3-1) (⁴⁷CDC, 2022).

Tabelle 3-1: Risiko für COVID-19 Infektion, Hospitalisierung und Tod nach Altersgruppe

Rate Ratio im Vergleich zu 18-29-Jährigen									
Altersgruppe	0-4	5-17	18-29	30-39	40-49	50-64	65-74	75-84	>85
Fälle	<1x	<1x	Referenz-Gruppe	1x	1x	1x	1x	1x	1x
Hospitalisierung	<1x	<1x	Referenz-Gruppe	1x	1x	2x	4x	8x	12x
Tod	<1x	<1x	Referenz-Gruppe	4x	10x	25x	65x	140x	340x

Quelle: ⁽⁴⁷⁾CDC, 2022)

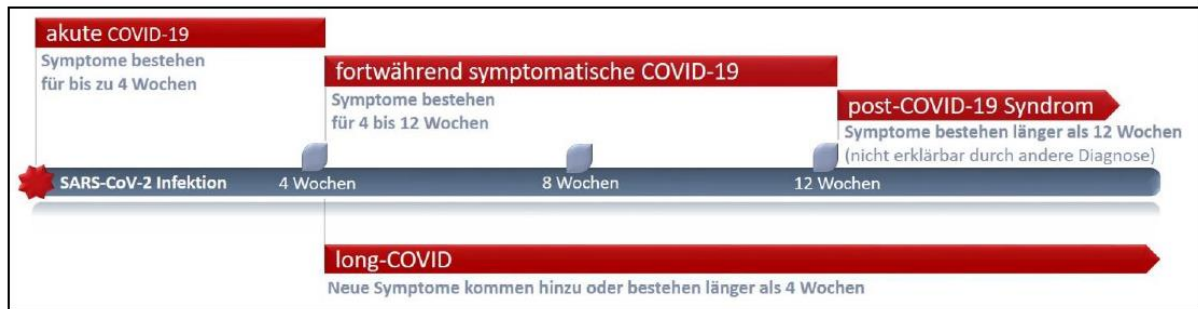
Folgen von COVID-19

Sowohl bei ambulanten als auch bei stationären Patienten kann es zum Persistieren von COVID-19 kommen, selbst wenn die Patienten als genesen gelten. Bei hospitalisierten Patienten, die eine Intensivbehandlung benötigen, kann sich ein Post Intensive Care Syndrome (PICS) entwickeln, welches die physische, kognitive und psychische Gesundheit langfristig beeinträchtigt (⁵⁵Tenforde, et al., 2020;⁵⁶Stam, et al., 2020;⁵⁷Marra, et al., 2018;⁵⁸Zorowitz, 2016).

Beschwerden, die länger als 4 Wochen nach einer symptomatischen SARS-CoV-2 Infektion bestehen, werden als Long-COVID oder post-akute Folgen von COVID-19 bezeichnet. Bei einer Persistenz der Symptome über mehr als 12 Wochen spricht man vom Post-COVID-Syndrom (siehe Abbildung 3-2). Die S1-Leitlinie „Post-COVID/Long-COVID“ nennt hierzu 4 Kategorien, anhand derer ein Post-/Long-COVID diagnostiziert werden kann:

1. „Symptome, die aus der akuten COVID-19 Phase oder deren Behandlung fortbestehen,
2. Symptome, die zu einer neuen gesundheitlichen Einschränkung geführt haben,
3. neue Symptome, die nach dem Ende der akuten Phase aufgetreten sind, aber als Folge der COVID-19 Erkrankung verstanden werden,
4. Verschlechterung einer vorbestehenden Grunderkrankung.“

(⁵⁹Koczulla, et al., 2021;⁶⁰RKI, 2022).

Abbildung 3-2: COVID-19 Einteilung (⁵⁹Koczulla, et al., 2021)

Die bei Long-COVID am häufigsten berichteten klinischen Manifestationen waren überwiegend multisystemisch und umfassten Müdigkeit (58%), Kopfschmerzen (44%), Aufmerksamkeitsstörung (27%), Haarausfall (25%) und Dyspnoe (24%) (⁶¹Lopez-Leon, et al., 2021). Die Langzeitfolgen von COVID-19 sind in Tabelle 3-2 detailliert dargestellt.

Tabelle 3-2: mögliche Endorganschäden auf Grund multifaktorieller Ursachen in Zusammenhang mit dem Post-/Long-COVID-Syndrom (⁶²AWMF, et al., 2021)

Symptom	Häufigkeit
Müdigkeit	58%
Kopfschmerzen	44%
Aufmerksamkeitsdefizite	27%
Haarausfall	25%
Dyspnoe	24%
Geschmacksverlust	23%
Geruchsverlust	21%
Husten	19%
Schmerzen/Beklemmungen im Brustbereich	16%
Gedächtnisschwierigkeiten	16%
Vermehrte Ängste	13%
Depressivität	12%

Ein systematischer Review mit Meta-Analyse von insgesamt 15 Studien (8 aus Großbritannien/Europa, 3 aus den USA, je 1 aus Australien, China, Ägypten und Mexiko) ergab Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen COVID-19 und Langzeitsymptomen. 80% der Patienten mit einer bestätigten COVID-19 Diagnose wiesen nach der akuten Infektion über mindestens 2 Wochen persistierende Beschwerden auf. Der Review schloss Studien aus dem ambulanten und stationären Bereich ein (⁶¹Lopez-Leon, et al., 2021). Laut einer weiteren Studie hielten die COVID-19 Symptome bei etwa 10% bis 20% der Betroffenen länger als 4 Wochen und bei ungefähr 2% länger als 12 Wochen an (⁶³Sudre, et al., 2021).

Epidemiologie und Risikofaktoren

Die globale kumulative Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen steigt stetig an. In der Woche bis zum 11. März 2022 wurden nach Schätzungen des Europäischen Zentrums für Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) weltweit insgesamt 470.223.960 Fälle sowie 6.094.326 Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 erfasst, was einer Fallsterblichkeitsrate von 1,3% entspricht. Für Deutschland wurden 18.841.516 Fälle sowie 127.170 Todesfälle berichtet (³⁹ECDC, 2022).

Die Inzidenz weist jedoch regional starke Unterschiede auf, wobei bis jetzt die meisten Fälle in Amerika, Europa und Südostasien auftraten (⁴⁶WHO, 2022). Zum 18. März 2022 lag die 7-Tages-Inzidenz in Deutschland bei 1.706,3 pro 100.000 Einwohner und die Todesfälle beliefen sich insgesamt auf 126.646 (⁶⁴RKI, 2022). Seit Beginn der Pandemie variiert die Inzidenz zeitlich und geografisch unter anderem auf Grund der Jahreszeiten, der Entwicklung von Abriegelungsmaßnahmen und dem Einsatz nicht-pharmakologischer Interventionen (u.a. Reiseverbote, Absage von Veranstaltungen, soziale Distanzierung, Ausgangssperren), was Vergleiche erschwert. Abbildung 3-3 zeigt die Verteilung der COVID-19 Fälle im Laufe der Zeit, die aktuellen Zahlen können der Homepage des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) entnommen werden (³⁹ECDC, 2022).

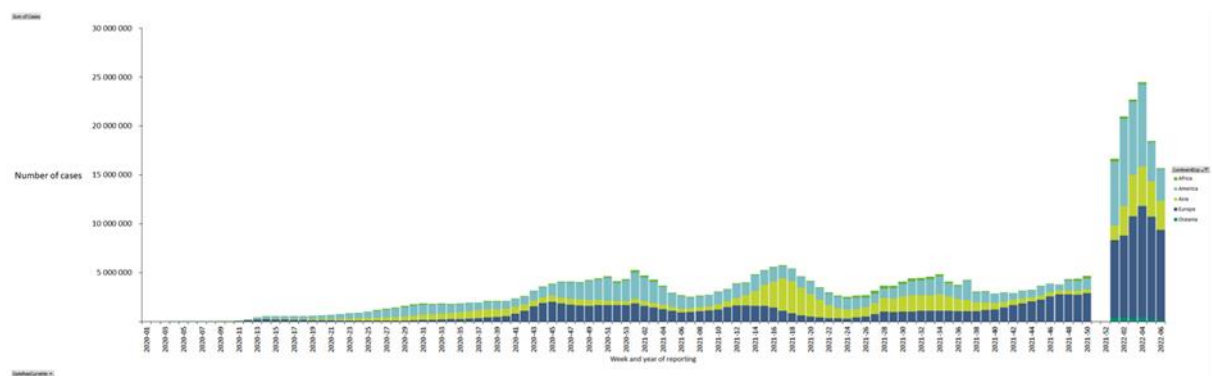


Abbildung 3-3: Verteilung der aufgetretenen COVID-19 Fälle weltweit (³⁹ECDC, 2022)

Im Februar 2020, vor Beginn der großflächigen Impfkampagne, zeigten ca. 80% der Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eine leichte oder moderate Erkrankung, während bei ca. 15% eine schwere Erkrankung und bei ca. 5% eine kritische Erkrankung, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte, festgestellt wurde (⁶⁵NIH, 2022; ⁶⁶NCPERET, 2020). Laut WHO zeigen die meisten Patienten mit COVID-19 nur leichte (40%) oder moderate (40%) Symptome, etwa 15% entwickeln eine schwere Erkrankung, die eine Sauerstoffverabreichung erfordert, und bei 5% kommt es zu einem kritischen Verlauf mit Komplikationen (⁶⁷WHO, 2021).

Komorbiditäten darunter Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, chronische Nieren- und Atemwegserkrankungen und Adipositas sind mit einem schwereren Verlauf, erhöhtem Mortalitätsrisiko und schlechteren klinischen Ergebnissen verbunden (⁵¹Atkins, et al.,

2020;⁵²Gu, et al., 2020;⁵³Steinberg, et al., 2020). Erwachsene Patienten mit diesen Komorbiditäten weisen nach einer SARS-CoV-2-Infektion ein höheres Risiko für COVID-19 bedingte Hospitalisierungen auf als die Allgemeinbevölkerung (²Zhou, et al., 2020;³²Ruan, et al., 2020;⁴⁵Feng, et al., 2020;⁴⁸Ioannidis, et al., 2020;⁴⁹Williamson, et al., 2020;⁵⁰Guan, et al., 2020;⁵⁴Nandy, et al., 2020).

Tabelle 3-3 zeigt die bekannten Risikofaktoren, die mit einer Hospitalisierung, der Entwicklung eines kritischen Verlaufs bei stationärer Aufnahme (z. B. Verlegung auf die Intensivstation, mechanische Beatmung) sowie mit Todesfällen assoziiert werden. Die Evidenz deutet darauf hin, dass ein höheres Alter und das Vorhandensein von Komorbiditäten das Risiko für Hospitalisierung, kritischen Krankheitsverlauf und Mortalität erhöhen.

Tabelle 3-3: Übersicht über mögliche Risikofaktoren im Zusammenhang mit COVID-19

Risiken	Alter	Komorbiditäten	Geschlecht	Ethnie	Wirtschaftlicher Status
Infektion mit SARS-CoV-2	Datenlücke	Datenlücke	Datenlücke	Datenlücke	Datenlücke
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19	✓	✓	✓	✗ ^a	✓
kritische Erkrankung bei hospitalisierten Patienten	✓	✓	✓	✗ ^a	✗
Mortalitätsrisiko	✓	✓	✓	✓	✗

^a die derzeitigen Erkenntnisse über die ethnische Zugehörigkeit als Risikofaktor für Hospitalisierung oder das Fortschreiten zu einer kritischen Erkrankung sind widersprüchlich.
(³⁸Kara giannidis, et al., 2020;⁵¹Atkins, et al., 2020;⁵²Gu, et al., 2020;⁵³Steinberg, et al., 2020;⁵⁸Lewis, et al., 2020;⁶⁹Martín-Sánchez, et al., 2020;⁷⁰Lewnard, et al., 2020)

Das Robert-Koch-Institut (RKI) definiert folgende Patientengruppen als Risikogruppen, da bei ihnen schwere Krankheitsverläufen häufiger beobachtet werden (⁷¹RKI, 2021):

- „Ältere Personen (mit stetig steigendem Risiko für einen schweren Verlauf ab etwa 50–60 Jahren)
- Männliches Geschlecht
- Raucher (schwache Evidenz)
- Adipöse (BMI>30) und stark adipöse (BMI>35) Menschen
- Schwangere
- Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21)

- Personen mit bestimmten Vorerkrankungen, ohne Rangfolge:
 - des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. koronare Herzerkrankung und Bluthochdruck)
 - chronische Lungenerkrankungen (z. B. COPD)
 - chronische Leber- und Nierenerkrankungen (insbesondere bei Dialysepflichtigkeit)
 - neurologische und psychiatrische Erkrankungen (z. B. Demenz)
 - Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
 - Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung
 - Patienten mit geschwächtem Immunsystem (z. B. aufgrund einer Erkrankung, die mit einer Immunschwäche einhergeht, wie z.B. bei hämatologischen Neoplasien oder bei schlecht kontrollierter HIV-Erkrankung; oder durch die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die die Immunabwehr beeinflussen und herabsetzen können, wie z.B. systemische Kortikosteroide, Methotrexat, Cyclophosphamid, Azathioprin, Antikörper wie Rituximab sowie Immunsuppressiva bei Z.n. Organ- oder Stammzelltransplantation).“

Klinische Anzeichen und Symptome

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass mindestens ein Drittel der SARS-CoV-2-Infektionen asymptomatisch verläuft (⁷²Oran, et al., 2021). Bei symptomatischen Patienten mit COVID-19 manifestieren sich die Symptome etwa 2 bis 14 Tage nach Infektion typischerweise als leichte bis schwere Atemwegserkrankung. Auch können schwere Verläufe bis hin zu Multiorganversagen auftreten (³⁶Yuki, et al., 2020; ⁷³CDC, 2022). Tabelle 3-4 zeigt die Schweregrad-Kategorien für eine SARS-CoV-2-Infektion.

Tabelle 3-4: Schweregrad-Kategorien einer SARS-CoV-2-Infektion (⁶⁵NIH, 2022)

Asymptomatisch oder präsymptomatisch	Leicht (40%*)	Schwer (15%*)
<ul style="list-style-type: none"> • Positiver SARS-Cov-2 Test • Keine Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Krankheitssymptome (z. B. Fieber, Husten, Halsschmerzen, Geruchsverlust, Geschmacksstörung) ohne Kurzatmigkeit oder auffällige Thoraxaufnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • Atemfrequenz >30 Atemzüge pro Minute, SpO₂ ≥94%, PaO₂/FiO₂ <300 mmHg. oder Lungeninfiltrate >50%
-	Moderat (40%*)	Kritisch (5%*)
-	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer Erkrankung der unteren Atemwege durch klinische Beurteilung oder Bildgebung • SpO₂ ≥94% 	<ul style="list-style-type: none"> • Atemversagen, septischer Schock und/oder Multiorganversagen
<p>* basierend auf Daten von 44.415 Patienten und 1.023 Todesfällen, die dem chinesischen Informationssystem für Infektionskrankheiten bis zum 11. Februar 2020 gemeldet wurden</p> <p>SARS-CoV-2: Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i>)</p> <p>SpO₂: periphere kapillare Sauerstoffsättigung (<i>peripheral capillary oxygen saturation</i>)</p> <p>PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck (<i>arterial partial pressure of oxygen</i>)</p> <p>FiO₂: inspiratorische Sauerstoffkonzentration (<i>fraction of inspired oxygen</i>)</p> <p>mmHg: Millimeter Quecksilber</p>		

Bei einem leichten Verlauf von COVID-19 zeigen Patienten in der Regel leichte oder unspezifische Symptome (z. B. Fieber, Husten, Halsschmerzen oder Unwohlsein) ohne Kurzatmigkeit, Dyspnoe oder Auffälligkeiten in der Thoraxaufnahme. Patienten mit moderater Erkrankung zeigen Anzeichen einer Erkrankung der unteren Atemwege bei klinischer Untersuchung oder Bildgebung, haben jedoch noch eine SpO₂ ≥ 94% unter Raumluft. Ein schwerer Verlauf von COVID-19 geht mit einer Atemfrequenz > 30 Atemzüge pro Minute, SpO₂ < 94% unter Raumluft, PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg oder Lungeninfiltrate > 50% einher. Bei Patienten mit einem kritischen Verlauf kommt es zu Atemversagen, septischem Schock und/oder multipler Organdysfunktion (⁶⁵NIH, 2022).

Zu den häufigsten Laborbefunden von COVID-19 Patienten gehören Leukopenie und Lymphopenie. Andere Laborauffälligkeiten umfassen erhöhte Werte von Aminotransferase, C-reaktivem Protein, D-Dimeren, Ferritin und Laktatdehydrogenase (⁶⁵NIH, 2022).

Diagnostik

Die derzeit verfügbaren Daten zeigen, dass bei einer SARS-CoV-2-Infektion die mittlere Inkubationszeit 5,8 Tage beträgt (zwischen Exposition und Auftreten von Symptomen), wobei das 95%-Perzentil der Verteilung bei 11,7 Tagen liegt (⁷¹RKI, 2021). Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Verlegung auf die Intensivstation/Entwicklung eines akuten Atemnotsyndroms) ab dem Auftreten der Symptome wurde auf 12 Tage (Spanne: 8 bis 15 Tage)

geschätzt, mit einer medianen Dauer vom Beginn bis Tod oder Entlassung von 21 Tagen (Spanne: 17 bis 25 Tage) (²Zhou, et al., 2020). Darüber hinaus ist die Viruslast zu Beginn der Erkrankung am höchsten und sinkt bei Entwicklung einer schweren Erkrankung tendenziell ab, bleibt jedoch im Krankheitsverlauf mittels RT-PCR (reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) nachweisbar (⁷⁴Zou, et al., 2020; ⁷⁵Wölfel, et al., 2020).

Zu beachten ist, dass obwohl virale Nukleinsäuren bei Personen mit leichter Infektion auch noch nach dem Abklingen der Symptome nachgewiesen werden können, die Ausscheidung von infektiösen Viren im Sputum auf die erste Woche nach Symptombeginn beschränkt zu sein scheint (⁷⁵Wölfel, et al., 2020).

Diagnostische Tests sollen eine bestehende SARS-CoV-2-Infektion identifizieren und werden sowohl beim Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen, die mit einer SARS-CoV-2-Infektion assoziiert werden, durchgeführt, als auch bei asymptomatischen Personen, um eine SARS-CoV-2-Infektion auszuschließen (⁷⁶CDC, 2022). Die wichtigsten Testmethoden werden im Folgenden kurz dargestellt.

Molekulardiagnostische Verfahren

RT-PCR-Tests identifizieren Personen mit aktuell bestehender SARS-CoV-2-Infektion. Für die gesicherte Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion wird der Nachweis des viralen genetischen Materials im Körper des Patienten dringend empfohlen. Der RT-PCR-Test zum Nachweis von SARS-CoV-2-Nukleinsäuren kann in Nasopharyngeal-Abstrichen, in Sekreten der unteren Atemwege, im Sputum, im Blut, in Fäkalien und in anderen Proben verwendet werden (⁷⁷Jamshaid, et al., 2020).

Der RT-PCR-Test wird seit Anfang 2020 zum Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion verwendet, da dieser eine hohe Genauigkeit und Präzision aufweist (⁷⁷Jamshaid, et al., 2020). Das Testmaterial wird zur Analyse an ein Labor geschickt, die Ergebnisse liegen in der Regel nach 24 Stunden vor. Bei RT-PCR-Schnelltests wird das Testergebnis innerhalb weniger Stunden zur Verfügung gestellt.

Bei positiv getesteten Personen wird – unabhängig vom Vorliegen von Symptomen - von einem Ansteckungsrisiko für andere Personen ausgegangen. Bei Patienten, die im späteren Verlauf ihrer Erkrankung positiv auf SARS-CoV-2 getestet werden, kann es sich um nicht infektiöse Virusreste handeln (⁷⁸Hilborne, et al., 2020).

Antigen-Schnelltests

Antigen-Schnelltests sind Immunassays, die das Vorhandensein eines spezifischen viralen Antigens nachweisen, was auf eine aktuelle virale Infektion schließen lässt. Antigen-Tests werden über einen Nasenabstrich durchgeführt und können am Point of Care eingesetzt werden, da sie das Testergebnis nach ca. 15 Minuten liefern. Die Sensitivität von Antigen-Schnelltests ist im Allgemeinen geringer als die der RT-PCR-Tests (⁷⁶CDC, 2022).

Antigenkonzentrationen in Proben, die später als 5-7 Tage nach Symptombeginn gesammelt werden, können unter die Nachweisgrenze des Tests fallen, was zu falsch-negativen Ergebnissen führen kann. Das kann die Bestätigung der Ergebnisse des Antigen-Schnelltests mit einem RT-PCR-Test erforderlich machen – insbesondere, wenn der Antigen-Test nicht mit dem klinischen Bild übereinstimmt. Die Spezifität von Antigen-Schnelltests ist im Allgemeinen genauso hoch wie die des RT-PCR-Tests, sodass falsch-positive Tests unwahrscheinlich sind (⁷⁶CDC, 2022).

Serologische Testverfahren

Antikörper Tests zum Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion können verwendet werden, um die Epidemiologie des Virus in der Allgemeinbevölkerung nachzuvollziehen und Gruppen mit höherem Infektionsrisiko zu identifizieren. Im Gegensatz zu direkten Nachweismethoden wie z. B. viraler Nukleinsäure-Amplifikation (PCR-Tests) oder Antigen-Nachweistests, die akut infizierte Personen identifizieren können, helfen Antikörpertests dabei festzustellen, ob die getestete Person eine (auch asymptomatische) Virusinfektion durchlaufen hat (⁷⁹CDC, 2022).

Serologische Tests weisen zurückliegende bzw. ausgeheilte SARS-CoV-2-Infektionen indirekt nach, indem sie die humorale Immunantwort der Person auf das Virus messen. Antikörperbasierte Tests ersetzen nicht die direkten Nachweismethoden als primäres Werkzeug zur Diagnosestellung einer aktiven SARS-CoV-2-Infektion, finden jedoch Anwendung bei der Pandemie-Überwachung. Serologische Assays können den Anteil einer zuvor infizierten Bevölkerungsgruppe ermitteln, die nun möglicherweise immun und vor einer erneuten SARS-CoV-2-Infektion geschützt ist (⁷⁹CDC, 2022).

Ab der zweiten Woche nach Symptombeginn können Antikörper-Tests eine Sensitivität von > 80% und eine Spezifität von > 90% erreichen. Bei der Überwachung des Infektionsgeschehens in der Allgemeinbevölkerung ermöglichen Tests mit hoher Spezifität zuverlässige Ergebnisse ab einer Prävalenz von $\geq 5\%$ (⁸⁰IQWiG, 2020; ⁸¹PZ, 2022; ⁸²RKI, 2022).

Behandlungsoptionen und Prognose

Daten aus China, Italien und Großbritannien wiesen zu Beginn der Pandemie darauf hin, dass von den 20% der Patienten mit COVID-19 bedingter Hospitalisierung 30% eine Intensivbehandlung benötigen (ca. 6% der Gesamtbevölkerung) und 50% der Patienten, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen (ca. 3% der Gesamtbevölkerung), versterben (⁴³Ferguson, et al., 2020). Berichte des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zeigten eine ähnliche Morbidität und Mortalität in den USA (⁴⁴CDC, et al., 2020). Neue Daten zeigen, dass die mit COVID-19 assoziierte Morbidität und Mortalität, die der Influenza übersteigen (⁸³Iacobucci, 2021; ⁸⁴Piroth, et al., 2021) und durch Alter sowie zugrundeliegenden Komorbiditäten beeinflusst werden. Daher besteht bei diesen Hochrisikopatienten ein höheres Risiko für eine ungünstige Prognose (⁸⁵Antos, et al., 2021; ⁸⁶RKI, 2020).

In Deutschland betrug die kumulative Hospitalisierungsrate bis Februar 2021 10%. Hierbei mussten 33% der hospitalisierten Patienten intensiv behandelt werden (mit deutlichen

altersspezifischen Unterschieden) und bei 20% war eine Beatmung notwendig (⁸⁷Schilling, et al., 2021).

Die Krankheitslast ist sehr variabel und korreliert nicht zwingend mit der Verfügbarkeit adäquater Therapien. Obwohl bei den meisten Patienten die Symptomatik leicht bis moderat ist, unterscheiden sich Persistenz, Intensität und Genesungszeiten insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten. Ein schwerer Verlauf von COVID-19 kann zu systemischer – nicht nur pulmonaler – Hyperinflammation führen, mit Komplikationen wie Sepsis, Multiorganversagen und Tod (³²Ruan, et al., 2020; ³³Wu, et al., 2020; ⁸⁸Chen, et al., 2020; ⁸⁹Huang, et al., 2020; ⁹⁰Tay, et al., 2020). Daher besteht ein Bedarf an wirksamen Maßnahmen, um das Fortschreiten einer leichten/mittelschweren zu einer schweren Erkrankung zu verhindern und damit die Notwendigkeit einer stationären Behandlung zu minimieren. Aktuell sind in Deutschland verschiedene Substanzen zur frühzeitigen Behandlung verfügbar, die sich grob in Virostatika und monoklonale Antikörper unterteilen lassen. Zur Gruppe der Virostatika zählen die oralen Substanzen Nirmatrelvir/Ritonavir (Protease-Inhibitor in Kombination mit Booster Ritonavir) und Molnupiravir sowie das intravenös zu verabreichende Remdesivir (beide Inhibitoren viraler RNA-abhängiger RNA-Polymerase). Als neutralisierender monoklonaler Antikörper wird primär Sotrovimab genannt, bei empfindlichen Virusvarianten kann auch Casirivimab/Imdevimab eingesetzt werden (⁹¹STAKOB, 2022).

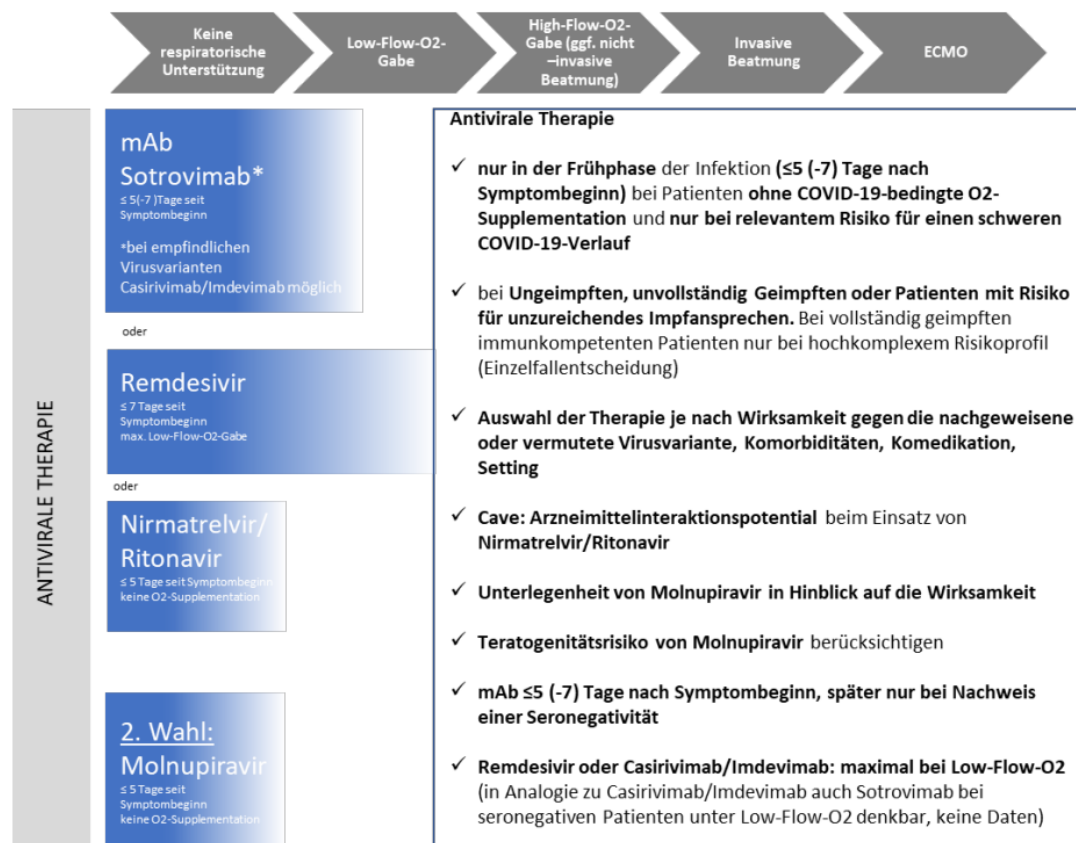


Abbildung 3-4: Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 (⁹¹STAKOB, 2022; ⁹²COVRIIN, 2022); Stand 6.4. 2022

Eine frühzeitige Intervention mit einem neutralisierenden, direkt wirkenden antiviralen Antikörper vor dem Auftreten schwerer Krankheitsfolgen hat das Potenzial, die Virusreplikation zu kontrollieren, das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und das Abklingen der Symptome zu beschleunigen (⁹³Joyner, et al., 2020;⁹⁴DÄ, 2020). Daher kann die frühzeitige Reduktion der Viruslast bei Patienten mit – auf Grund von höherem Lebensalter oder Komorbiditäten - erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf, dazu beitragen, die Dauer der Rekonvaleszenz zu verkürzen und einen schweren Krankheitsverlauf sowie Hospitalisierung oder Tod zu verhindern (⁹⁵Nemunaitis, et al., 2020;⁹⁶Zheng, et al., 2020).

Aktuell hat in der Europäischen Union der Wirkstoff Remdesivir eine bedingte Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, sowie zur Behandlung erwachsener Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln (⁹⁷EMA, 2022). Zudem liegt eine EMA-Zulassung für den Wirkstoff Regdanvimab (⁹⁸EMA, 2021) sowie für das Kombinationspräparat REGN-CoV2 (Casirivimab/Imdevimab) (⁹⁹EMA, 2022) für die Behandlung von COVID-19 Patienten, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein hohes Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs besteht vor. Das Kombinationspräparat REGN-CoV2 (Casirivimab/Imdevimab) ist zudem zur prophylaktischen Anwendung zugelassen (⁹⁹EMA, 2022); Evusheld (Tixagevimab/Cilgavimab) ist nur in dieser Form zugelassen (¹⁰⁰EMA, 2022).

Die EMA erteilte zudem für den Wirkstoff Bamlanivimab in Kombination mit Etesevimab eine Zulassungsempfehlung (¹⁰¹EMA, 2021), die Firma Eli Lilly hat inzwischen den Zulassungsantrag jedoch zurückgezogen (¹⁰²EMA, 2021).

Die S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ führt - jenseits der Frühphase der Erkrankung – in Abhängigkeit vom Schweregrad des Verlaufs, Dexamethason, sowie eingeschränkt Baricitinib, Tocilizumab und Remdesivir an (¹⁰³Kluge, et al., 2022).

Charakterisierung der Zielpopulation

Sotrovimab ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) indiziert, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben (¹⁰⁴GSK, 2022). Die Größe der Zielpopulation wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

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.

Es besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an adäquaten Wirkstoffen sowohl für die Behandlung schwerer COVID-19 Verläufe als auch an Therapien, die das Fortschreiten der Erkrankung im frühen Stadium verhindern. Das Risiko für Infektion, Entwicklung schwerer Symptome und Hospitalisierung variiert aufgrund unterschiedlicher Risikofaktoren stark zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen, daher ist ein gezielter individueller Behandlungsansatz von entscheidender Bedeutung (³⁸Karagiannidis, et al., 2020; ¹⁰⁵Boëlle, et al., 2020).

Erwachsene Patienten mit Komorbiditäten haben im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion ein höheres Hospitalisierungsrisiko als die Allgemeinbevölkerung (¹⁰⁶Vygen-Bonnet, et al.), was die Bedeutung wirksamer Therapeutika zur Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung in dieser Hochrisikogruppe verdeutlicht.

Neben diesen Risikopatienten ist auch die Gruppe derer zu berücksichtigen, bei denen auf Grund von Vorerkrankungen oder therapeutischen Maßnahmen trotz Impfung von einer nicht ausreichenden Immunantwort auszugehen ist. Der Status „nicht oder unzureichend immunisiert“ ist entsprechend ebenfalls den Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zuzuordnen (¹⁰⁷AWMF, et al., 2022). An COVID-19 erkrankte Patienten, die aufgrund der Erkrankungsschwere hospitalisiert werden müssen, benötigen eine umfangreiche stationäre Versorgung, teilweise in Form einer Intensivbehandlung, ggf. mit einer mechanischen Beatmung. Dies erhöht die Ressourcenbelastung der Krankenhäuser, was insbesondere während der Spitzenzeiten der Infektion zu einer Überbelastung führen kann (¹⁰⁸ECDC, 2022).

Während zu Beginn der Pandemie vor allen Dingen supportive Therapiemaßnahmen zum Einsatz kamen, zeigt sich inzwischen eine Fokussierung auf therapeutische Optionen zur frühzeitigen Behandlung vulnerabler Patienten mit dem Ziel, schwere Krankheitsverläufe zu verhindern (¹⁰⁷AWMF, et al., 2022). Bei Patienten, die zu spät detektiert werden oder trotz frühzeitiger Behandlung eine Krankheitsprogression aufweisen, sind unter anderem die Reduktion der Mortalität sowie Verhinderung weiterer Progression inkl. Beatmungspflichtigkeit therapeutische Ziele. Weiterhin ist die prophylaktische Behandlung von Personen im Sinne einer Prä- oder Post-Expositionsprophylaxe zur Verhinderung einer symptomatischen Infektion von therapeutischem Interesse. Darüber hinaus besteht weiterhin ein ungedeckter Bedarf an kausalen Therapieoptionen.

Auch perspektivisch sind frühzeitige Behandlungsoptionen, um das Hospitalisierungsrisiko zu verringern und bei Hochrisikopatienten mit leichter/mittelschwerer COVID-19 das Fortschreiten zu einer schweren/kritischen Erkrankung zu verhindern, eine entscheidende

Komponente, da die Auswirkungen von COVID-19 nicht nur Patienten, sondern auch Familien, Kostenträger, medizinisches Fachpersonal und die Gesellschaft im Allgemeinen betreffen.

Die Frühphase der Erkrankung beginnt mit Auftreten von Symptomen und erstreckt sich je nach Evidenzgrundlage bis zu einem Zeitraum von 5 bis 7 Tage nach Symptombeginn. Die zeitweise strikte Trennung in ambulant/hospitalisiert wurde inzwischen verlassen, da Patienten bereits in der Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert sein können (¹⁰³Kluge, et al., 2022). Inzwischen wurde durch verschiedene Studien gezeigt, dass bei frühzeitigem Einsatz die Behandlung mit Virostatika oder neutralisierenden monoklonalen Antikörpern die Progression von COVID-19 verhindern kann (⁹²COVRIIN, 2022).

Bereits vor Ausbruch von SARS-CoV-2 wurden potente voll humane monoklonale Antikörper von SARS-CoV-Infizierten isoliert, die in der Lage waren, eine Infektion von Zellen durch SARS-CoV zu verhindern und so Versuchstiere vor einer Infektion zu schützen (¹⁰⁹Traggiai, et al., 2004;¹¹⁰Zhu, et al., 2007;¹¹¹Rockx, et al., 2008;¹¹²Menachery, et al., 2016;¹¹³Walls, et al., 2019). Daran anschließend wurden monoklonale Antikörper gesucht, die eine breite Vielfalt von Coronaviren erkennen können mit dem Ziel, einen Pan-Coronavirus-Inhibitor zu kreieren. So wurde S309 identifiziert, ein monoklonaler Antikörper gegen SARS-CoV-2 mit ähnlicher neutralisierender Potenz gegen entfernt verwandte Coronaviren innerhalb der Sarbecovirus-Untergattung (¹¹⁴Pinto, et al., 2020).

Hiervon abgeleitet wurde der humane IgG1 κ -Abkömmling Sotrovimab, der an ein hochkonserviertes Epitop auf der Rezeptorbindungsdomäne des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 bindet und eine 2-Aminosäure-Modifikation des Fc-Teils von IgG1 (LS-Modifikation) zur Verlängerung der Halbwertszeit enthält. Zudem wird angenommen, dass die LS-Modifikation über eine erhöhte IgG-Verteilung in den Schleimhautepithelien zu einer erhöhten Konzentration von Sotrovimab in der Atemwegsschleimhaut, einem Hauptzielort von SARS-CoV-2 führt (¹¹⁵Self, et al., 2021). Durch bessere Verteilung im Schleimhautgewebe wird erwartet, dass im Bereich der Atemwegsschleimhäute höhere und nachhaltigere IgG-Spiegel erreicht werden können, was einen potenziellen Vorteil für Behandlung und Prophylaxe einer SARS-CoV-2- Infektion darstellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann einen erheblichen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten und ihren Familienmitgliedern haben. Dies gilt insbesondere für Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf (¹¹⁶Shah, et al., 2021). Die ersten identifizierten Studien stammen aus China und werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Zhang (2020) berichtete, dass 20,9% der COVID-19 Patienten subklinische oder schwere Angstzustände zeigten, 18,6% entwickelten eine subklinische oder schwere Depression. Auch erhöhte eine COVID-19 Erkrankung die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Depression bei Familienmitgliedern signifikant ($p=0,023$). Beim Vergleich der Resilienz-Scores in den Nicht-Angst-/Depression-Gruppen mit den Angst/Depression-Gruppen zeigten

sich signifikant höhere Resilienz-Werte bei den Patienten, die weder Angst ($p < 0,001$) noch Depressionen ($p < 0,001$) aufwiesen (¹¹⁷Zhang, et al., 2020).

Im Gegensatz dazu ergab eine Online-Umfrage zur Prävalenz von Depressionen bei COVID-19 Patienten, die zwischen dem 24. Februar und dem 8. März 2020 in 5 chinesischen Krankenhäusern aufgenommen wurden, dass 43,1% der Patienten Anzeichen einer Depression aufwiesen. Männliches Geschlecht, das Vorhandensein eines Familienmitglieds mit COVID-19 und die häufige Nutzung sozialer Medien, um Informationen über COVID-19 zu erhalten, waren unabhängig voneinander mit Depressionen assoziiert (¹¹⁸Ma, et al., 2020).

Direkte und indirekte Kosten

Die akuten und langfristigen Auswirkungen von COVID-19 stellen eine erhebliche wirtschaftliche Belastung für Einzelpersonen und Gesundheitssysteme dar (¹¹⁹Bartsch, et al., 2020; ¹²⁰Wapner, 2020). Aufgrund der weltweiten Lockdowns ist ein enormer wirtschaftlicher Schaden entstanden, der noch nicht gänzlich abgeschätzt werden kann. Die Gesundheitssysteme werden finanziell und organisatorisch erheblich belastet (¹²¹Aziz, et al., 2020; ¹²²Grasselli, et al., 2020; ¹²³Kaier, et al., 2020; ¹²⁴FairHealth, 2020).

Ungefähr 1,2% der Patienten entwickeln einen schweren Verlauf von COVID-19. Die Kostenbelastung ist für hospitalisierte Patienten besonders hoch, da ein Krankenhausaufenthalt mit stationärer Versorgung, einschließlich Aufnahme auf Intensivstation und mechanischer Beatmung, hohe Kosten verursacht (¹⁰⁸ECDC, 2022). Daher sollte eine Verringerung des Anteils der COVID-19 Patienten mit Entwicklung einer schweren Erkrankung, die Belastung der Gesundheitsressourcen deutlich verbessern. Dies ist, insbesondere in Zeiten von Infektionsspitzen wichtig.

Der Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen führt im Allgemeinen zu erhöhten Kosten. Die Kosten, die mit Krankenhausaufenthalten aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion verbunden sind, variieren u.a. nach Schweregrad der Erkrankung, Alter, Dauer der Beatmung, Aufwand der intensivmedizinischen Behandlung und Vorhandensein von Komorbiditäten (¹²⁵Álvarez, 2021). In Deutschland kostet die stationäre Behandlung eines COVID-19 Patienten durchschnittlich 10.700 Euro bzw. 38.500 Euro wenn eine Beatmung notwendig ist, starke Abweichungen sind möglich (⁹⁴DÄ, 2020). Als Hauptkostentreiber wurden in China die Kosten für die Medikamentenbeschaffung und in Singapur die Kosten für die Isolierung bei mechanischer Beatmung und Intensivbehandlung genannt (¹²⁶Li, et al., 2020; ¹²⁷Lim, et al., 2020). In Deutschland lassen sich laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) die Gesamtkosten einer intensivmedizinischen Behandlung nicht beziffern, für 2020 lagen laut BMG die Fallpauschalen zwischen 18.100 und 145.000 Euro, zzgl. Pflegeentgelt (¹²⁵Álvarez, 2021).

Des Weiteren führten das Auftreten von SARS-CoV-2-Infektionen und neuer Varianten zu landesweiten Einschränkungen wirtschaftlicher und sozialer Aktivitäten, mit dem Ziel, eine Übertragung des Virus zu verhindern und so eine Überlastung der Krankenhäuser zu

vermeiden, was mit hohen gesellschaftlichen Kosten verbunden ist, auch wenn sich diese Kosten schwer abschätzen oder vorhersagen lassen.

Globale Situation

Im August berichteten Malliet et al. von einem Verlust des Bruttoinlandsprodukts (BIP) von 3% im Jahr 2020 im Vergleich zu 2019 aufgrund der COVID-19 Pandemie (¹²⁸Malliet, et al., 2020). Sokol et al. berichteten, dass die Eindämmungsmaßnahmen weltweit zu einem monatlichen Verlust von 2% des jährlichen BIP-Wachstums führen werden (¹²⁹Sokol, et al., 2020). Im Mai 2020 wurde der Gesamtkonsumverlust, basierend auf den gemeldeten direkten Verlusten der globalen Unternehmen infolge der COVID-19 Pandemie, auf 3,8 Billionen US-Dollar oder 4,2% des globalen BIP geschätzt. Basierend auf einer Input-Output-Analyse berichtete Malliet (2020), dass die Weltwirtschaft im April 2020 eine Rezession von -19% erlebte (¹²⁸Malliet, et al., 2020; ¹²⁹Sokol, et al., 2020; ¹³⁰Lenzen, et al., 2020).

Situation in Europa

In Deutschland führte die Corona-Pandemie im Jahr 2020 zu einem Rückgang des BIP um 4,9% sowie zu einem Finanzierungsdefizit des Staates in Höhe von 139,6 Milliarden Euro (¹³¹Destatis, 2021). Malliet et al. berichteten, dass im April 2020 die Länder in Europa am stärksten von der Pandemie COVID-19 betroffen waren, die die strengsten Abriegelungsmaßnahmen getroffen hatten (¹²⁸Malliet, et al., 2020).

Virale Mutationen und Resistenzen

Virale Mutationen geben Anlass zur Sorge, da genomische Variationen mit viraler Pathogenese, Immunevasion und Arzneimittelresistenz assoziiert werden (²⁶Laamarti, et al., 2020; ²⁷Forni, et al., 2017). Am besorgniserregendsten sind Veränderungen im Spike-Protein, da dieses eine wesentliche Rolle bei der Anheftung an und der Infektion der Zielwirtszellen spielt. Mutationen im Spike-Protein können die Konformation so verändern, dass Antikörper das Protein nicht mehr erkennen, was folglich zu Resistenz, erhöhter Übertragbarkeit, höherer viraler Belastung und höherer Sterblichkeit führen kann. So könnten Veränderungen im Spike-Protein ein fehlendes Ansprechen des Virus auf vorhandene Therapien zur Folge haben (²⁶Laamarti, et al., 2020; ¹³²Planas, et al., 2022; ¹³³Corti, et al., 2021; ¹³⁴Li, et al., 2020; ¹³⁵Baric, 2020; ¹³⁶Callaway, 2021).

Die verschiedenen monoklonalen Antikörper, die zur Behandlung von COVID-19 entwickelt wurden oder sich in der Entwicklung befinden, unterscheiden sich in ihren Wirkmechanismen, da die Stellen, an denen sie sich an das Spike-Protein anlagern, unterschiedlich sein können. Dies kann Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Behandlungen haben. Aufgrund neuer SARS-CoV-2-Varianten werden daher Therapien mit einer Bindungsstelle benötigt, die gegen neue Varianten wirksam sind (¹³⁷Barnes, et al., 2020).

Darüber hinaus können monoklonale Antikörper in Kombination mit anderen Produkten oder als Kombinationen mehrerer monoklonaler Antikörper eingesetzt werden, um möglicherweise die Wirksamkeit gegen neue Varianten zu erhalten.

Aktuelle Antikörperbehandlungen zielen auf die Interaktion zwischen dem Spike-Protein und menschlichen Zellen ab, um eine Infektion zu verhindern. Die meisten neutralisierenden monoklonalen Antikörper zum Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion und zur Behandlung von COVID-19 binden im Bereich des Rezeptor-bindenden Motivs des Spike-Proteins, welches am ungeschütztsten ist und häufig mutiert (¹³⁸Chen, et al., 2020). Sotrovimab bindet an ein hochkonserviertes Epitop im Bereich der Rezeptor-bindenden Domäne, wodurch eine Wirksamkeit gegenüber zahlreichen Varianten in-vitro und in vivo nachgewiesen werden konnte (¹³⁹Cathcart, et al., 2022).

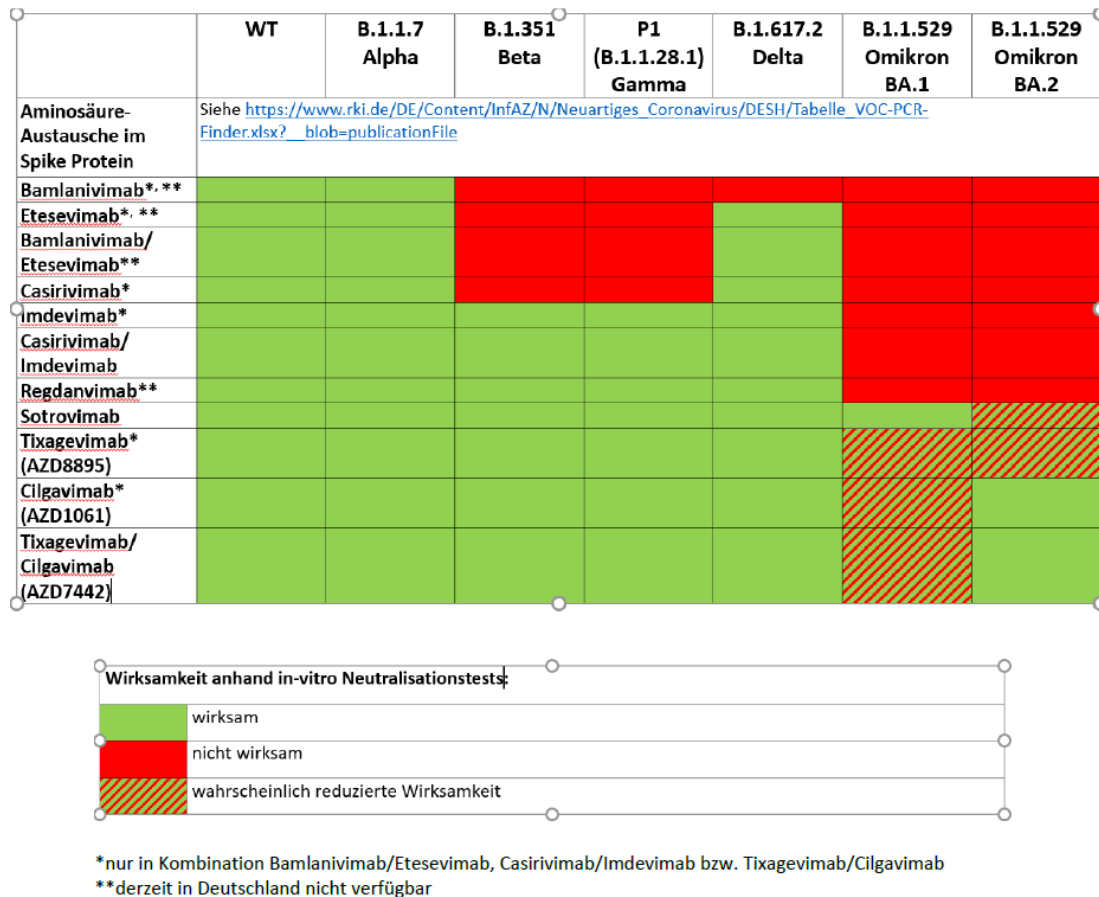


Abbildung 3-5: Wirksamkeit aktuell verfügbarer monoklonaler Antikörper gegen SARS-CoV-2-Varianten (⁹²COVRIIN, 2022)

Sotrovimab deckt den ungedeckten therapeutischen Bedarf

Sotrovimab lindert die Symptombelastung bei nicht-hospitalisierten Hochrisiko-Patienten mit COVID-19, indem es die Dauer und den Schweregrad der Symptome bereits in Woche 1 im Vergleich zu dem Kontrollarm (SoC + Placebo) reduziert. Durch die Reduktion der Symptomlast beschleunigt Sotrovimab wahrscheinlich die Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität, was nicht nur einen Mehrwert für den Patienten darstellt, sondern auch den

Bedarf an fortschreitender medizinischer Versorgung verringern könnte (siehe Kapitel 4.3.1.3.1).

Sotrovimab reduziert das Risiko für Hospitalisierung und Tod bei COVID-19 Patienten mit hohem Risiko um 79% im Vergleich zur Kontrollbehandlung, was als unmittelbar patientenrelevant erachtet werden kann (s. dazu Modul 4, in dem die Ergebnisse der COMET-ICE-Studie detailliert beschrieben werden). Durch die Verringerung der Anzahl an Hochrisikopatienten, die aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung für > 24 Stunden hospitalisiert werden müssen, kann Sotrovimab dabei helfen, kritische Krankenhauskapazitäten und Ressourcen einzusparen (siehe Kapitel 4.3.1.3.1).

Die einmalige Gabe von Sotrovimab kann die Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 verhindern. Dies ist besonders patientenrelevant, da eine mechanische Beatmung traumatisierend sein kann und zudem u.a. mit Verletzungen der Trachea einhergehen kann. Eine signifikante Verringerung der Patientenzahl, die zusätzlichen Sauerstoff benötigen, hat zudem unmittelbar Auswirkung auf den Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen. Nicht zuletzt stellt die Verhinderung der Krankheitsprogression einen bedeutsamen gesundheitlichen Schutz der Patienten dar, da schwere COVID-19 Verläufe auch Herz, Nieren und Leber schädigen, zu Koagulopathie führen sowie verschiedene neurologische Symptome verursachen können (¹⁴⁰Li, et al., 2020; ¹⁴¹Shi, et al., 2020; ¹⁴²Tang, et al., 2020; ¹⁴³Mao, et al., 2020; ¹⁴⁴Naicker, et al., 2020).

Im Unterschied zu anderen monoklonalen Antikörpern bindet Sotrovimab nicht an die Rezeptor-bindende Domäne, sondern die Rezeptor-bindende Region des Spike-Proteins. Diese Region mutiert nur selten, was eine Wirksamkeit gegenüber zahlreichen bekannten und kommenden Varianten von SARS-CoV-2 annehmen lässt (¹³⁹Cathcart, et al., 2022). Daher hat Sotrovimab das Potenzial, in Anwesenheit der meisten Varianten, schwere COVID-19 Verläufen zu verhindern, Krankenhäuser zu entlasten sowie weitergehende wirtschaftliche und soziale Auswirkungen zu mildern (¹⁴⁵Gupta, et al., 2022).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Anwendungsgebiet von Sotrovimab lautet wie folgt:

„Sotrovimab ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.“ (104GSK, 2022).

Veröffentlichte Daten zur Epidemiologie von COVID-19

Prävalenz

Laut Lagebericht des RKI wurden bis einschließlich 28.02.2022 in Deutschland insgesamt 14.867.218 COVID-19 Fälle gemeldet, darunter 122.937 Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19. Davon sind mittlerweile etwa 11.239.600 COVID-19 Erkrankte genesen, womit von etwa 3.627.618 infizierten Personen auszugehen ist (146RKI, 2022).

Inzidenz

Alle Zahlen zu den COVID-19 Neuerkrankungen in Deutschland stammen vom Robert-Koch-Institut (RKI). Meldepflichtig gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind (der Verdacht auf) eine Erkrankung und der Tod in Bezug auf COVID-19, sowie der Nachweis des Erregers SARS-CoV-2, soweit er auf eine akute Infektion hinweist. Dabei veröffentlicht das RKI jedoch nur die Daten der COVID-19 Fälle, bei denen ein labordiagnostischer Nachweis mittels Nukleinsäurenachweis (z.B. PCR) oder Erregerisolierung vorliegt (unabhängig vom klinischen Bild). Werden im Laufe der Infektion mehrere Laboruntersuchungen durchgeführt, werden diese an das Gesundheitsamt gemeldet und dort zu einem COVID-19 Fall zusammengefasst (147RKI, 2021).

Die deutschlandweite Anzahl der Neuerkrankungen pro Tag bezieht sich auf die Fälle, die dem RKI bis 0.00 Uhr des jeweiligen Tages übermittelt wurden. Diese Fälle wurden am gleichen Tag oder bereits an früheren Tagen beim Gesundheitsamt elektronisch erfasst (148RKI, 2021). Deshalb gilt zu beachten, dass es bei der Übermittlung der Fälle von den Gesundheitsämtern über die zuständigen Landesbehörden bis ans RKI zu einem Melde- und Übermittlungsverzug von einigen Tagen kommen kann (147RKI, 2021). Da jedoch die jährliche Inzidenz von COVID-19 und nicht etwa der tägliche Situationsbericht für dieses Dossier relevant ist, ist dieses Verzerrungspotenzial im Sinne einer zeitverzögerten Inzidenzzahl von mehreren Tagen als gering einzustufen.

Berücksichtigt werden muss jedoch die bestehende Untererfassung der Neuinfektionen durch das RKI. Besonders bei Personen mit milden oder asymptomatischen COVID-19 Verläufen ist davon auszugehen, dass nicht alle Erkrankten ihren Arzt oder eine Teststelle aufsuchen und ein Labortest veranlasst wird. Dazu spielt die Fallfindung durch die Gesundheitsämter im Kontext der Ausbruchsuntersuchung eine wesentliche Rolle (149RKI, 2021).

Zeitlicher Verlauf

Durch die am 16. März 2020 in Deutschland eingeführten Maßnahmen zur Eindämmung der Infektionszahlen konnte die Zunahme der COVID-19 Fälle zunächst drastisch verlangsamt werden. Allerdings kam es, nach einer vorübergehenden Stabilisierung der Fallzahlen auf einem erhöhten Niveau, Ende August 2020/Anfang September 2020 in allen Bundesländern zu einem steilen Anstieg der Fallzahlen. Nach einem Rückgang zum Jahresbeginn 2021 hat sich erneut ein Anstieg ab Mitte Februar 2021 abgezeichnet. Zwischen Ende April und Mitte Juli 2021 war durch das Impfangebot ein deutlicher Rückgang der Fallzahlen zu beobachten (¹⁵⁰RKI, 2021). Ab Mitte Juli 2021 war ein deutlicher Anstieg der Fallzahlen aufgrund der zunehmenden Verbreitung einiger besorgniserregender SARS-CoV-2-Varianten sowie der noch nicht ausreichend hohen Impfquote zu beobachten (¹⁵¹RKI, 2021). Anfang des Jahres 2022 wurde unter der neuartigen Omikron-Variante dann das bisher höchste Niveau der Fallzahlen erreicht. Mitte Februar stabilisierten sich die Fallzahlen allmählich und der Zuwachs nahm langsam ab (¹⁵²RKI, 2022).

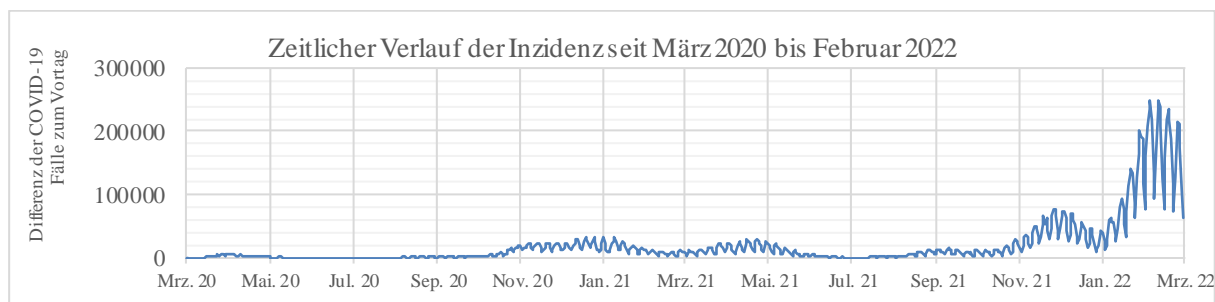


Abbildung 3-6: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz seit März 2020 bis März 2022 (Quelle: (¹⁵³RKI, 2022), eigene Darstellung)

In der Woche vom 14. bis 20. Februar 2022 wurden in Deutschland über eine Million COVID-19 Fälle an das RKI übermittelt. Das Infektionsgeschehen in der Bevölkerung verbleibt damit sehr hoch, auch wenn der Scheitelpunkt der fünften Welle der COVID-19 Pandemie überschritten zu sein scheint (¹⁵⁴RKI, 2022). Die Fallzahlen deuten dennoch weiterhin auf eine anhaltende Zirkulation in der Bevölkerung hin. Ausbrüche treten im privaten Haushalt, im beruflichen Setting, in Alten- und Pflegeheimen sowie in Schulen und Kitas auf, nicht zuletzt wegen der besorgniserregenden SARS-CoV-2-Varianten: Alpha (B.1.1.7, erstmals nachgewiesen in Großbritannien), Beta (B.1.351, erstmals nachgewiesen in Südafrika), Gamma (P.1, erstmals nachgewiesen in Brasilien), Delta (B.1.617.2, erstmals nachgewiesen in Indien) und Omikron (B.1.1.529; BA.1, BA.2, erstmals nachgewiesen in Südafrika). Nachdem die Alpha Variante zu Beginn der Pandemie in Deutschland die vorherrschende SARS-CoV-2-Virusvariante war, folgte Ende Juni 2021 die Delta-Variante als dominierende SARS-CoV-2-Virusvariante. Seit Anfang des Jahres 2022 ist nun die Omikron-Variante mit einem Anteil von über 90% die vorherrschende SARS-CoV-2-Virusvariante. Derzeit überwiegt die BA.1 Sublinie der Omikron-Variante in Deutschland. Aktuelle Zahlen weisen allerdings darauf hin, dass der Anteil der noch infektiöseren BA.2 Sublinie gegenüber BA.1 kontinuierlich wächst. Aufgrund der raschen Übertragbarkeit unter Omikron sowie der zunehmend geplanten

Lockerungen der Kontaktbeschränkungen ist voraussichtlich mit einer langsameren Abnahme und möglicherweise mit einer erneuten Zunahme der Fallzahlen zu rechnen. (¹⁵²RKI, 2022).

Im Folgenden sind die Neuerkrankungen je Monat für den Zeitraum Februar 2021 bis Februar 2022 dargestellt.

Tabelle 3-5: Neuerkrankungen in Deutschland für das im Zeitraum Februar 2021 bis Februar 2022 (¹⁵³RKI, 2022)

Monat/ Jahr	Anzahl der Neuerkrankungen
Februar 2021	225.973
März 2021	366.537
April 2021	572.724
Mai 2021	299.529
Juni 2021	47.015
Juli 2021	41.024
August 2021	173.691
September 2021	284.645
Oktober 2021	370.049
November 2021	1.239.263
Dezember 2021	1.313.609
Januar 2022	2.665.111
Februar 2022	4.929.574

Demnach sind in Deutschland im Zeitraum von Februar 2021 bis Februar 2022 12.528.744 Personen neu an COVID-19 erkrankt. Dies entspricht einer Inzidenz von 15.067 pro 100.000 in einer Gesamtbevölkerung von 83.155.031 Personen im Bezugsjahr 2020 (¹⁵³RKI, 2022; ¹⁵⁵RKI, 2021). Das Bezugsjahr 2021 konnte nicht verwendet werden, da das statistische Bundesamt bisher keine nach Alter differenzierten Angaben zur Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 veröffentlicht hat. Allerdings war seit 2020 kein signifikantes Bevölkerungswachstum zu verzeichnen, sodass auch die Population des Jahres 2020 für die Zielpopulation von Sotrovimab repräsentativ ist (¹⁵⁶Destatis, 2022).

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden

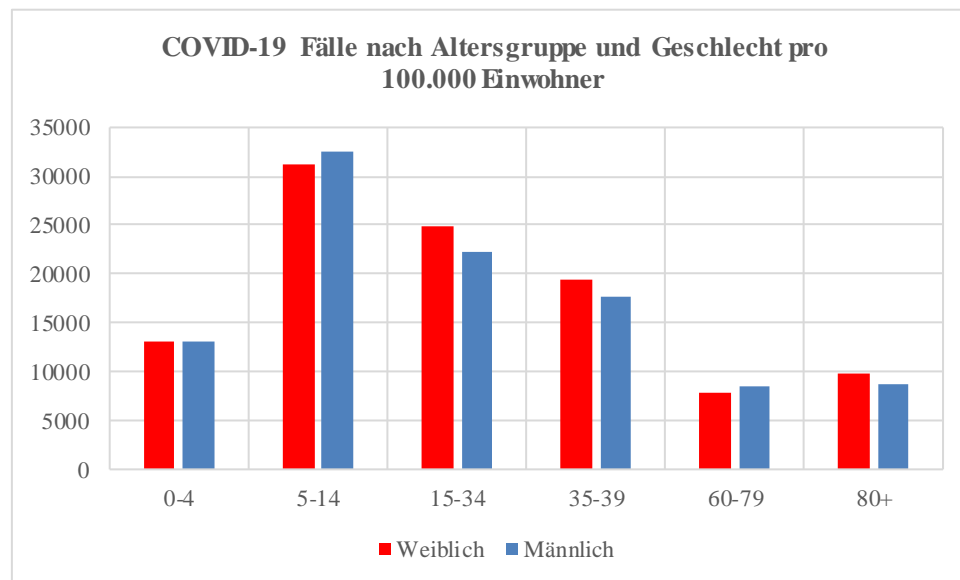


Abbildung 3-7: COVID-19 Fälle nach Altersgruppe und Geschlecht pro 100.000 Einwohner (Quelle: (¹⁵⁷RKI, 2022), eigene Darstellung)

Die Neuerkrankungen teilen sich in folgende Altersgruppen auf: In den Altersgruppen der 5-14-Jährigen (30,5%) und der 15-34-Jährigen (22,6%) sind höhere Inzidenzwerte zu vermelden. Auf 100.000 Einwohner erkrankten Frauen in der Altersgruppe der 15-34-Jährigen sowie in den Altersgruppen der 35-59-Jährigen und der 80+ Jährigen häufiger als Männer. In der Altersgruppe der 60-79-Jährigen erkrankten wiederum Männer häufiger als Frauen und in der Altersgruppe der 5-14-Jährigen sind Jungen häufiger betroffen als Mädchen (auf 100.000 Einwohner). In der Altersgruppe 0-4 erkrankten Jungen und Mädchen ungefähr gleich häufig (auf 100.000 Einwohner) (¹⁵⁷RKI, 2022).

Allerdings haben Männer bereits vor Vollendung des sechsten Lebensjahrzehnts ein höheres Risiko schwer an COVID-19 zu erkranken oder zu versterben als Frauen. (¹⁵⁸Rommel, et al., 2021).

Impfkampagne gegen COVID-19

Mit dem Start der bundesweiten Impfkampagne gegen COVID-19 Ende Dezember 2020 mit dem Impfstoff der Firma BioNTech/Pfizer haben in kurzem Abstand zunächst insgesamt vier Impfstoffe die Zulassung für Personen ab 16 bzw. 18 Jahren erhalten: Die Zwei-Dosis Impfstoffe Comirnaty (mRNA), Spikevax (mRNA) und Vaxzevria (Adenovirus-Vektor) und der Ein-Dosis Impfstoff COVID-19 Vaccine Janssen (Adenovirus-Vektor). Im Juni 2021 bzw. im August 2021 erhielten Comirnaty bzw. Spikevax die erweiterte Zulassung für die Altersgruppe 12 bis 17 Jahre (¹⁵⁹RKI, 2021). Da bei Spikevax allerdings häufiger Myo- und Perikarditen bei unter 30-Jährigen auftraten, soll nach Angaben der STIKO bei Personen im Alter von 12 bis 29 ausschließlich der Impfstoff Comirnaty verabreicht werden (¹⁶⁰RKI, 2022).

Für Kinder im Alter von 5-11 Jahren mit Vorerkrankungen empfiehlt die STIKO seit Dezember 2021 eine Zweifachimpfung mit Comirnaty, um das Risiko eines schweren COVID-19 Verlaufs zu senken (¹⁶¹RKI, 2022). Im Februar 2022 wurde neben den bisherig verfügbaren Impfstoffen der Proteinimpfstoff Nuvaxovid für Personen ab 18 Jahren mit vorhandener Kontraindikation gegen die bereits zugelassenen COVID-19 Impfstoffe zur Grundimmunisierung empfohlen (¹⁶⁰RKI, 2022).

Im Juni 2021 wurde die Priorisierung gefährdeter Personen (solche mit einem besonders hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf und solche, die aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit einem hohen Risiko ausgesetzt sind oder in engem Kontakt zu besonders gefährdeten Personen stehen) aufgehoben, sodass inzwischen jede Person, die sich impfen lassen will, eine Impfung erhalten kann (¹⁵⁹RKI, 2021).

Laut aktueller COVIMO Studie (Stand: November 2021) äußern 91,3% ihre Impfbereitschaft oder sind mindestens 1-fach geimpft. 81,7% der bereits Zweifachgeimpften gaben an sich „auf jeden Fall“ oder „eher“ ein drittes Mal impfen zu lassen. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass eine hohe Impfbereitschaft sich nicht zwangsläufig im tatsächlichen Impfverhalten widerspiegelt. So fällt insbesondere in der Altersgruppe der 30-39-Jährigen eine vergleichsweise niedrige Impfquote auf (¹⁶²RKI, 2021). Derzeit sind in Deutschland 76,3% (Stand: 01.03.2022) der Gesamtbevölkerung einfach und 75,4% vollständig geimpft. 56,9% haben bereits eine dritte Impfung erhalten (¹⁶³RKI, 2022).

Sowohl unter der Alpha-, Delta- und Omikron-Variante gibt es mittlerweile Hinweise für einen mit der Zeit nachlassenden Impfschutz. Daher ist trotz einer zweifachen COVID-19 Impfung das Auftreten eines symptomatischen COVID-19 Verlaufs möglich. Hierbei spricht man von einem Impfdurchbruch. Der Impfschutz kann durch eine Auffrischimpfung erneut gesteigert werden (¹⁶⁴RKI, 2022). Ab 18 Jahren empfiehlt die STIKO daher eine dritte Impfdosis im Abstand von 3 Monaten zur vorangegangenen Impfung oder Infektion. Bei Kindern und Jugendlichen ab 12 bis 17 Jahren soll die dritte Impfdosis innerhalb von 3 bis 6 Monaten verabreicht werden (¹⁶⁵RKI, 2022).

Im Laufe der Pandemie wurde ein geringerer Impfschutz bei den Impfstoffen Vaxzevria und Janssen im Vergleich zu den mRNA-Impfstoffen unter der Delta-Variante festgestellt. Die STIKO empfiehlt daher sowohl mit Vaxzevria oder Janssen Geimpften eine zweite bzw. dritte Impfung mit Comirnaty oder Spikevax. Nach Angaben des RKI schützen die mRNA-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax sowohl unter der Alpha- als auch der Delta-Variante mit einer hohen Wirksamkeit vor einem schweren COVID-19 Verlauf. Vollständig geimpfte Personen haben bei diesen Virusvarianten mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% einen weniger schweren Verlauf als Ungeimpfte und sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 75% vor einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion geschützt (¹⁶⁴RKI, 2022). Bei der derzeit dominanten Omikron-Variante konnten noch keine exakten Schätzungen zur Wirksamkeit getroffen werden. Allerdings ist bereits 2 bis 3 Monate nach Grundimmunisierung unter Omikron sowie 3 bis 4 Monate nach Grundimmunisierung unter Delta mit einer deutlichen Reduktion der Schutzwirksamkeit der Impfstoffe zu rechnen. Bei Omikron kommt es dabei noch häufiger zu Impfdurchbrüchen. Erst nach Verabreichung einer Auffrischimpfung kann die

Schutzwirkung gegenüber einem symptomatischen Verlauf und einer schweren Erkrankung insbesondere unter Omikron erneut gesteigert werden (¹⁶⁶RKI, 2021).

Bei Personen mit krankheitsbedingter Immundefizienz, wie zum Beispiel in Folge schwerer primärer Immundefekte oder bei Krebspatienten unter Immunsuppressiva-Therapie, besteht das Risiko einer verminderten und unzureichenden Impfantwort der COVID-19 Impfstoffe (¹⁶⁷RKI, 2021). Sotrovimab kann insbesondere bei dieser Patientengruppe oder Personen mit fehlender oder unvollständiger Impfung das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf senken. Die COVRIIN-Fachgruppe des RKI empfiehlt Sotrovimab für diese Personengruppe als antivirale Therapie in der frühen Phase einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (⁹²COVRIIN, 2022).

Die Herdenimmunität kann als indirekter Effekt der Impfung auftreten, wenn eine gewisse Anzahl der Bevölkerung geimpft ist und dadurch das Transmissionsrisiko auch für die ungeimpfte Bevölkerung reduziert werden kann. Um die Frage nach der notwendigen Impfquote zu beantworten, führte das RKI unterschiedliche mathematische Modellszenarien unter Berücksichtigung von verschiedenen Impfquoten, Impfkapazitäten und Kontaktintensitäten durch. Mindestens 85% der 12-59-Jährigen sowie 90% der über 60-Jährige sollten dabei vollständig gegen COVID-19 geimpft sein, um unter getroffenen Annahmen COVID-19 und daraus resultierende intensivmedizinische Behandlungen zu kontrollieren (¹⁶⁸RKI, 2021). Derzeit liegt die aktuelle Impfquote allerdings noch deutlich unter diesem Wert (¹⁶³RKI, 2022; ¹⁶⁸RKI, 2021). Die oben aufgeführten Angaben zur Herdenimmunität wurden daher nicht in der Berechnung der Zielpopulation von Sotrovimab berücksichtigt.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben)

Um die derzeitige Anzahl der Patienten in der Zielpopulation adäquat abzubilden, führte GSK auf Basis der verfügbaren Daten eigene Berechnungen durch. Es wurde ein stufenweises Vorgehen gewählt, um die Größe der Zielpopulation bestmöglich abzuschätzen.

1. COVID-19

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Sotrovimab setzt eine vorhandene COVID-19 Infektion voraus. Seit Beginn der Pandemie verzeichnet das RKI insgesamt 14.867.218 Infektionen (Stand 01.03.2022) (¹⁵⁷RKI, 2022). Innerhalb des letzten Jahres (Februar 2021 bis Februar 2022) haben sich in Deutschland 12.528.744 Personen mit COVID-19 infiziert (¹⁵³RKI, 2022).

2. Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)

Sotrovimab ist sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche (ab 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) geeignet. Jugendliche unter 40 kg Körpergewicht sind somit nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Das Durchschnittsgewicht für 12-jährige Mädchen liegt bei 50,3 kg und für Jungen bei 47,3 kg. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung ist der Anteil der Personen mit einem Körpergewicht unter 40 kg als marginal einzustufen (¹⁶⁹RKI, 2008; ¹⁷⁰GSK, 2022). Aus den genannten Gründen wurden Personen unter 12 Jahren ausgeschlossen und 12-Jährige mit einem Gewicht von unter 40 kg für die Herleitung der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

3. Erhöhtes Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform – Impfstatus

Aufgrund der mit der Zeit nachlassenden Wirksamkeit der Impfstoffe sowie der hohen Infektiosität unter Omikron kann erst durch eine dritte Impfung der Schutz vor einem symptomatischen und schweren COVID-19 Verlauf erneut reduziert werden. Personen, welche bereits eine dritte Impfung erhalten haben, wurden daher aufgrund ihres deutlich geringeren Risikos, schwer an COVID-19 zu erkranken, aus der Berechnung der Zielpopulation von Sotrovimab ausgeschlossen (¹⁶⁰RKI, 2022). Patienten, bei denen aufgrund krankheitsbedingter Immundefizienz die Impfung nicht ausreichend anspricht, wurden nicht näher in der Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt, da keine valide Datenquelle zur Anzahl der Betroffenen gefunden wurde (¹⁶⁷RKI, 2021). Die aktuelle Quote der dritten Impfung von 56,9% wurde folglich als Obergrenze der Zielpopulation von Sotrovimab definiert (¹⁶³RKI, 2022). Als Untergrenze wurde die in der COVIMO-Studie prognostizierte Impfquote von 81,7% herangezogen (¹⁶²RKI, 2021).

4. Erhöhtes Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform – Individuelle Risikofaktoren

Das Anwendungsgebiet von Sotrovimab umfasst nur Patienten, die ein bestehendes erhöhtes Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform aufweisen.

Nach Angaben des RKI werden bei folgenden Personengruppen und Vorerkrankungen häufiger schwere COVID-19 Verläufe beobachtet: ältere Personen (ab 50-60 Jahren), männlich, Raucher, Personen mit Adipositas, Schwangere, Personen mit Down-Syndrom, Personen mit Herzkreislauferkrankungen (z.B. koronare Herzerkrankungen, Bluthochdruck), Personen mit chronischen Lungenerkrankungen (z.B. COPD), Personen mit chronischer Leber- und Nierenerkrankungen, Personen mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, Personen mit Diabetes mellitus, Personen mit Krebserkrankungen, Personen mit Immunerkrankungen bzw. Immunschwäche (¹⁴⁹RKI, 2021).

Der Anteil der Personen mit einem erhöhten Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform lässt sich anhand der aktuellen Datenlage schwer abschätzen. Dieser Personenkreis wird beispielsweise in der Impfverordnung des Bundesministeriums für

Gesundheit genauer definiert (¹⁷¹BMG, 2021) und auch im epidemiologischen Bulletin des RKIs (¹⁶⁵RKI, 2022) wird diese Risikopopulation mit Anteilswerten für einzelne Risikofaktoren in der deutschen Bevölkerung beschrieben. Hier fehlen allerdings verschiedene Angaben zu den unterschiedlichen Risikofaktoren bzw. Erkrankungen und auch mögliche Überlappungen verzerren die geschätzten Anteilswerte.

Aus diesem Grund wurde zur Abschätzung des Anteils der COVID-19 Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine schwere Verlaufsform eine Querschnittsbefragung herangezogen, die im Auftrag des RKI bundesweit telefonisch durchgeführt wurde. Die Stichprobe ist repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ab 15 Jahren. Hierfür wurden auf Basis einer systematischen Literaturanalyse (Umbrella Review) diejenigen Risikofaktoren ermittelt, bei denen Betroffene bei Vorhandensein ein höheres Risiko (Relatives Risiko > 1) haben, aufgrund von COVID-19 hospitalisiert zu werden oder zu versterben (¹⁵⁸Rommel, et al., 2021).

Daraufhin wurden insgesamt 23.001 Personen per Telefonbefragung nach folgenden Risikofaktoren befragt: Alter ≥ 65 Jahre, Bluthochdruck, Koronare Herzkrankheit/Angina Pectoris, Herzinfarkt oder chronische Folgebeschwerden, Schlaganfall oder chronische Folgebeschwerden, Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis/ COPD, Leberzirrhose, chronische Nierenprobleme, Adipositas BMI ≥ 30 und zusätzlichen Hilfebedarf laut ADL-Fragebogen (Activity of Daily Live) (¹⁵⁸Rommel, et al., 2021). Weitere wichtige Risikofaktoren wie beispielsweise Krebserkrankungen oder Demenz (¹⁷²Zhang, et al., 2021; ¹⁷³Tahira, et al., 2021) wurden nicht abgefragt, weshalb der ermittelte Anteilswert verzerrt sein kann.

Insgesamt zeigten 51,9% der Befragten ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf. Mit zunehmendem Alter wächst der Anteil der Befragten an der Risikogruppe. Außerdem haben besonders Personen mit einer geringen Bildung ein höheres Risiko einen schweren Verlauf zu erleiden. Während 69,8% der Personen mit geringer Bildung mindestens einen Risikofaktor aufweisen, sind bei Personen mit mittlerer (45,1%) und hoher (40,9%) Bildung geringere Anteilswerte zu verzeichnen (¹⁵⁸Rommel, et al., 2021). Die Bildungsniveaus wurden auf Basis der CASMIN-Klassifikation (Comparative Analysis of Social Mobility in Industrial Nations) anhand von schulischen und berufsbildenden Bildungsabschlüssen operationalisiert (¹⁷⁴Lechert, et al., 2006). Außerdem zählen Frauen (51,1%) häufiger zur Risikopopulation als Männer (48,9%). Demgegenüber steht das Ergebnis eines systematischen Reviews mit einer Metaanalyse, welches darauf hindeutet, dass Männer ein höheres Risiko haben einen schweren Verlauf zu erleiden als Frauen. So konnte bei männlichen Patienten häufiger eine schwere Form von COVID-19 (OR = 1,46; 95% KI 1,10-1,94) festgestellt werden und auch das Risiko an den Folgen von COVID-19 zu versterben, ist bei Männern signifikant höher (OR = 1,81; 95% KI 1,25–2,62) (¹⁷⁵Ortolan, et al., 2020). Bei der Berechnung der Zielpopulation von Sotrovimab wurde folglich ein Anteil von 51,9% der Bezugspopulation, bei der ein erhöhtes Risiko für den Übergang in einen schweren COVID-19 Verlauf besteht, angenommen.

Somit ergibt sich folgende schrittweise Herleitung der Zielpopulation:

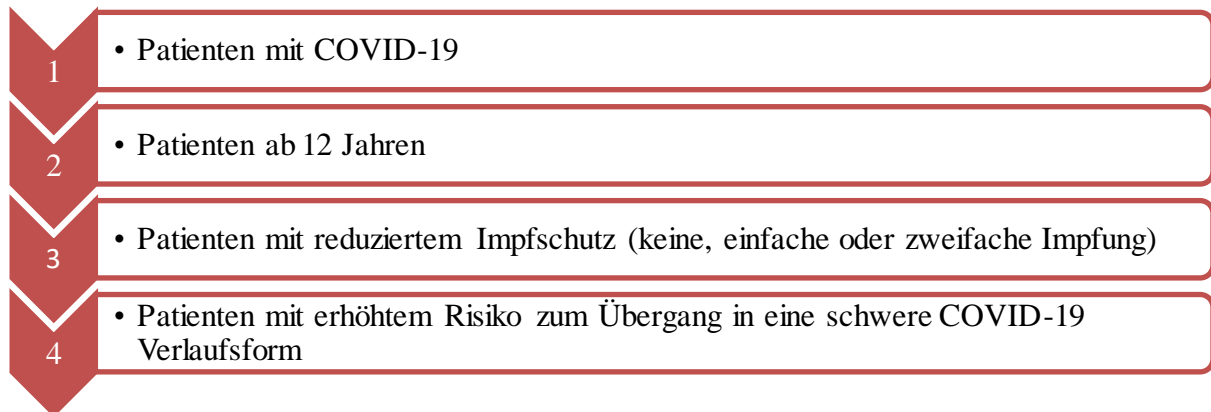


Abbildung 3-8: Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation

Berechnung der Zielpopulation (Mittelwert) inklusive Bildung einer Unsicherheitsspanne

Anhand der zuvor aufgeführten Schrittfolge ergibt sich folgende Berechnung der Zielpopulation von Sotrovimab:

1. Berechnung der Inzidenz je 100.000 Einwohner im Zeitraum vom 1. Februar 2021 bis einschließlich 28. Februar 2022. Bezugsgröße ist das Jahr 2020 mit 83.155.031 Personen. Folglich beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen im o.g. Zeitraum 1.430.518 (¹⁵³RKI, 2022; ¹⁵⁵RKI, 2021).
2. Berechnung der Anzahl der Personen ab 12 Jahren, die für Sotrovimab in Frage kommen durch Multiplikation des Anteils der Bevölkerung ab 12 Jahren im Bezugsjahr 2020 (¹⁵⁵RKI, 2021).
3. Berechnung der Anzahl der Personen bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform aufgrund unvollständigen Impfschutzes besteht durch Subtraktion des prozentualen Anteils der Dreifachgeimpften (Stand: 01.03.22) (¹⁶⁰RKI, 2022).
4. Berechnung der Anzahl der Personen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die COVID-19 aufweisen und bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht durch Multiplikation des Anteils der Risikogruppe an der Bezugspopulation (¹⁵⁸Rommel, et al., 2021).

Tabelle 3-6 zeigt die Ergebnisse der Berechnung der oben beschriebenen Schritte für den Mittelwert sowie eine Ober- und Untergrenze der Zielpopulation, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Dargestellt sind gerundete Zahlen, die Berechnungen erfolgten mit exakten Zahlen. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (¹⁷⁰GSK, 2022).

Tabelle 3-6: Zielpopulation im Anwendungsgebiet

		Untergrenze	Mittelwert	Obergrenze
Geschätzte Zielpopulation (1. Februar 2021 bis 28. Februar 2022)				
1	Anzahl COVID-19 Fälle		12.528.744	
2	Anzahl Personen ab 12 Jahren		9.236.880	
3	Anzahl Personen ab 12 Jahren mit reduziertem Impfschutz (keine, einfache oder zweifache Impfung)	2.038.080	3.419.074	4.800.068
4	Zielpopulation im Anwendungsgebiet: Personen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht	1.057.763	1.774.499	2.491.235
<p>Zur Untergrenze: Anzahl der Personen ab 12 Jahre, die für Sotrovimab in Frage kommen, bzw. bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht bei prognostizierter Impfquote von 81,7% (Auffrischimpfung) ^{(162)RKI, 2021})</p> <p>Zum Mittelwert: Mittelwert aus Unter- und Obergrenze der Anzahl der Personen ab 12 Jahre, die für Sotrovimab in Frage kommen bzw. bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht ^{(170)GSK, 2022})</p> <p>Zur Obergrenze: Anzahl der Personen ab 12 Jahre, die für Sotrovimab in Frage kommen, bzw. bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht bei derzeitiger Impfquote von 56,9% (Auffrischimpfung) ^{(163)RKI, 2022})</p> <p>Zu 2: Anteil der Personen ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung beträgt im Jahr 2020 88,89% ^{(170)GSK, 2022});</p> <p>Zu 3: Anteil der Personen, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht, beträgt 51,9% ^{(158)Rommel, et al., 2021})</p>				

Der Mittelwert für die Zielpopulation Personen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg mit COVID-19, bei denen ein erhöhtes Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht und damit für Sotrovimab in Frage kommen, beträgt mit einer Untergrenze von 1.057.763 und einer Obergrenze von 2.491.235 etwa 1.774.499 Personen.

Angaben zu Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz

Das Ausmaß der COVID-19 Inzidenz ist abhängig von den biologischen Eigenschaften des Virus, dessen Veränderungen und Infektiosität sowie weiteren Variablen, wie zum Beispiel der Impfquote und -bereitschaft oder der Saisonalität. Wie in Tabelle 3-6 zu sehen ist, ist die Spanne der monatlichen COVID-19 Fälle sehr groß, da während der COVID-19 Pandemie Maßnahmen wie Isolation/Quarantäne, Kontaktreduzierungen, Lockerungen sowie Hygienemaßnahmen getroffen wurden, die sowohl für sinkende als auch steigende COVID-19 Fallzahlen sorgten.

Alle diese genannten Einflussvariablen tragen zur Unsicherheit der weiteren Prognose von Neuerkrankungen bei.

Die Unsicherheit bezüglich zukünftiger COVID-19 Neuerkrankungen entsteht auch auf Grund unterschiedlicher Verbreitungsszenarien der Virusvarianten. In Bezug auf die Meldedaten zeigt sich seit Anfang des Jahres ein deutlicher Anstieg der besorgniserregenden Variante B.1.1.529 (Omikron). Inzwischen liegt der Anteil der Omikron-Variante bei > 90% der gemeldeten Neuerkrankungen (Stand 28.02.2022) (¹⁵²RKI, 2022). Die Ausbreitung der Omikron-Variante erfolgte rasant. So lag der Anteil der Variante B.1.1.52 Anfang des Jahres noch bei 73.3% und in Meldewoche drei bereits bei 95.5%. (¹⁶⁵RKI, 2022). Omikron hat die zuvor dominierende Delta-Variante im Februar damit fast vollständig verdrängt (¹⁵²RKI, 2022).

Das Transmissionsrisiko vollständig Geimpfter ist unter der Delta-Variante deutlich vermindert. Mit welcher Wahrscheinlichkeit Personen trotz Impfung das Virus übertragen können, kann unter der Omikron-Variante aktuell noch nicht bestimmt werden. Auf Basis der bisher vorliegenden Daten ist aber davon auszugehen, dass die Viruslast bei diesen Personen, reduziert und die Virusausscheidung verkürzt ist. Allerdings kann das Ausmaß des reduzierten Risikos nicht quantifiziert werden (¹⁶⁴RKI, 2022).

Auch muss davon ausgegangen werden, dass sich insbesondere Patienten mit bereits überstandener milder oder moderater COVID-19 Infektion reinfizieren können und somit SARS-CoV-2 potenziell übertragen könnten (¹⁴⁹RKI, 2021). Die Infektionsgefährdung wird für die Gruppe der Ungeimpften als sehr hoch, bei zweifach Geimpften und Genesenen als hoch und bei dreifach Geimpften als moderat eingestuft (¹⁵²RKI, 2022).

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

Zur Schätzung der aktuellen Entwicklung der SARS-CoV-2-Epidemie in Deutschland verwendet das RKI die Nowcasting-Methode. Der künftige Verlauf der Fallzahlen wird dabei anhand der bereits erfolgten SARS-CoV-2-Erkrankungen prognostiziert (¹⁷⁶RKI, 2021). Die Lageberichte des RKI stellen lediglich eine Momentaufnahme der aktuellen Fallzahlen dar. Durch Zeitverzug zwischen Fallmeldung beim Gesundheitsamt und Übermittlung an das RKI kann keine vollständige Erfassung und eine Abweichung der Fallzahlen erfolgen (¹⁴⁶RKI, 2022). Laut RKI ist eine klare Prognose der COVID-19 Fälle unter den stark variierenden Fallzahlen daher nicht möglich (¹⁷⁷RKI, 2022).

Auch in weiterführender Literatur sind keine Angaben zur Prognose der COVID-19 Fälle innerhalb der nächsten Jahre zu finden. Die bisherig entwickelten Prognosemodelle berücksichtigen maximal einen Zeitraum von wenigen Monaten. Faktoren, wie die sich zunehmend verbreitenden COVID-19 Mutationen, das dynamische Infektionsgeschehen sowie die Effekte der Impfkampagne, erschweren eine klare Prognose (¹⁷⁸Stegmaier, 2021).

Um die Entwicklung der Anzahl der COVID-19 Fälle für die nächsten 5 Jahre vorherzusagen, wurde daher in Zusammenarbeit mit externen Experten ein auf eigenen Berechnungen (¹⁷⁹GSK, 2022) beruhendes Forecasting-Modell entwickelt, welches auf den Fallzahlen des bisherigen Pandemieverlaufs aufbaut. Folgende Annahmen wurden dabei getroffen:

- Zwei dominierende Pandemiewellen pro Jahr, basierend auf den Delta- und Omikron-Wellen von 2021 bis 2022
- Rapider Anstieg der Fallzahlen durch hohe Übertragbarkeit, zugleich starker Rückgang der Fallzahlen innerhalb einer Pandemiewelle
- Abnahme der offiziell diagnostizierten COVID-19 Fälle aufgrund zunehmender Lockerung der Corona-Richtlinien und geringerer Inanspruchnahme offizieller PCR-Tests
- Erhöhte funktionale Herdenimmunität

Zusammenfassend wird davon ausgegangen, dass COVID-19 vom pandemischen zum endemischen Stadium übergehen wird. Somit wird in Verbindung mit einer erhöhten Herdenimmunität ein progressiver Rückgang der Fallzahlen erwartet. Die durchgeführten Berechnungen decken den momentanen Wissenstand ab, sind jedoch mit großer Unsicherheit behaftet. Es ergibt sich folgende 5-Jahres-Propgnose der Zielpopulation von Sotrovimab:

Tabelle 3-7: Entwicklung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren im Anwendungsgebiet

Jahr		2022	2023	2024	2025	2026	2027
Bevölkerungszahl		83.155.031	83.562.000	83.734.000	83.882.000	84.004.000	84.103.000
Bevölkerungszahl ab 12 Jahren		73.916.507	74.278.262	74.431.153	74.562.710	74.671.156	74.759.157
Anzahl der COVID-19 Fälle		12.528.744	7.391.959	6.652.763	5.987.487	5.388.738	4.849.864
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ab 12 Jahren	Untergrenze	1.057.763	624.080	561.672	505.505	454.955	409.459
	Mittelwert	1.774.485	1.046.955	942.259	848.033	763.230	686.910
	Obergrenze	2.491.235	1.469.828	1.322.846	1.190.651	1.071.505	964.354
<p>Zur Bevölkerungszahl: Prognostizierte Bevölkerungszahl nach Berechnungen des Statistischen Bundesamt mit folgenden Annahmen Bezugsjahr 2020 und Variante des „hohen Wanderungssaldo“ (¹⁸⁰Destatis, 2021)</p> <p>Zur Bevölkerungszahl ab 12 Jahren: Eigene Berechnung der prognostizierten Bevölkerungszahl ab 12 Jahren anhand prozentualen Anteiles der ab 12-Jährigen in der Bezugspopulation des Jahres 2020 (88,89%)</p> <p>Zur Bevölkerungszahl im Jahr 2022: Angaben zur Bevölkerungszahl sowie zur Bevölkerungszahl ab 12 weichen von Prognosen des Statistischen Bundesamts ab. Die Zahlen entsprechen dem von GSK gewählten Bezugsjahr 2020 (¹⁵⁵RKI, 2021).</p> <p>Zur Anzahl der COVID-19 Fälle im Jahr 2022: Angaben der COVID-19 Fälle basieren auf der von GSK gewählten Inzidenz im Zeitraum von Februar 2021 bis Februar 2022 (= 12.528.744). Folgende Fallzahlprognosen beruhen auf diesem Ausgangswert.</p> <p>Zur Untergrenze: Anzahl der Personen ab 12 Jahre, die für Sotrovimab in Frage kommen, bzw. bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht bei prognostizierter Impfquote von 81,7% (Auffrischimpfung), für das jeweilige Bezugsjahr (¹⁶²RKI, 2021)</p> <p>Zum Mittelwert: Mittelwert aus Unter- und Obergrenze der Anzahl der Personen ab 12 Jahren, die für Sotrovimab in Frage kommen bzw. bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht, für das jeweilige Bezugsjahr (¹⁷⁰GSK, 2022)</p> <p>Zur Obergrenze: Anzahl der Personen ab 12 Jahre, die für Sotrovimab in Frage kommen, bzw. bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht bei derzeitiger Impfquote von 56,9% (Auffrischimpfung), für das jeweilige Bezugsjahr (¹⁶³RKI, 2022)</p>							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Im Folgenden wird von einem Anteil an gesetzlich krankenversicherten Personen von 88,22% ausgegangen (73.357.859 gesetzlich Krankenversicherte im Jahr 2020 (¹⁸¹BMG, 2021) bei einer Bevölkerungszahl von 83.155.031 in Deutschland im Jahr 2020 (¹⁵⁵RKI, 2021)).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^b
Geschätzte GKV-Zielpopulation (1. Januar 2022 – 31. Dezember 2022)		
Sotrovimab	1.057.763 - 2.491.235	933.140 - 2.197.722
a: Berechnungen aus Tabelle Zielpopulation im Anwendungsgebiet b: Anteil der GKV-Versicherten an der Grundgesamtheit im Jahr 2020: 88,22%		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Grundsätzlich sind die Zahlen mit großen Unsicherheiten behaftet und können sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung darstellen. Alle Berechnungsschritte vor Abzug der nicht GKV-Versicherten sind in Tabelle 3-6 zu finden.

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 ggf. 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
Sotrovimab	Erwachsene und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Erheblich	933.140 – 2.197.722

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.

Wie in Tabelle 3-6 dargestellt, besteht für folgende Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer erheblicher Zusatznutzen:

Sotrovimab ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der GKV liegt bei 933.140 bis 2.197.722.

Weitere Details zu verwendeten Quellen, Annahmen und Kalkulationsschritten sind in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.4 dargestellt und begründet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und

Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Das Krankheitsbild und Informationen zum therapeutischen Bedarf wurden gemäß den zitierten Publikationen und den Angaben des RKI beschrieben. Die Angaben zur Epidemiologie sowie zur derzeitigen Impfsituation sind hauptsächlich auf die Veröffentlichungen des RKI zu COVID-19 in Deutschland zurückzuführen. Die Angaben zur Inzidenz erfolgten auf Grundlage von Informationen des RKI sowie des Statistischen Bundesamtes. Durch die Dynamik der aktuellen Situation kann es zu kontinuierlichen Aktualisierungen der Quellen (RKI) kommen. Zu berücksichtigen ist daher, dass es zum Zeitpunkt der Bewertung bereits wieder aktuellere und/oder zusätzliche Informationen geben kann. Die Angaben wurden so aktuell wie möglich gehalten. Die Informationen aus dem täglich erscheinenden Lagebericht des RKI zur COVID-19 Situation haben den Stand vom 01.03.2022.

Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten wurden die Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Boni MF; Lemey P; Jiang X; Lam TT; Perry BW; Castoe TA, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. Nat Microbiol. 2020; 5(11): 1408-17.

2. Zhou F; Yu T; Du R; Fan G; Liu Y; Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020; 395(10229): 1054-62.
3. Wang N; Shang J; Jiang S; Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Frontiers in microbiology*. 2020; 11: 298.
4. Zhou P; Yang X-L; Wang X-G; Hu B; Zhang L; Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*. 2020; 579(7798): 270-3.
5. Laue M; Kauter A; Hoffmann T; Möller L; Michel J; Nitsche A. Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. *Scientific reports*. 2021; 11(1): 1-11.
6. Graham RL; Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *Journal of virology*. 2010; 84(7): 3134-46.
7. Alm E; Broberg EK; Connor T; Hodcroft EB; Komissarov AB; Maurer-Stroh S, et al. Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Eurosurveillance*. 2020; 25(32): 2001410.
8. Cui J; Li F; Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019; 17(3): 181-92.
9. Bergmann CC; Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2020; 87(6): 321-7.
10. Elshabrawy HA. SARS-CoV-2: an update on potential antivirals in light of SARS-CoV antiviral drug discoveries. *Vaccines*. 2020; 8(2): 335.
11. Jiang S; Hillyer C; Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends in immunology*. 2020; 41(5): 355-9.
12. Sun P; Lu X; Xu C; Sun W; Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of medical virology*. 2020; 92(6): 548-51.
13. Sanders JM; Monogue ML; Jodlowski TZ; Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020; 323(18): 1824-36.

14. Hoffmann M; Kleine-Weber H; Schroeder S; Krüger N; Herrler T; Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*. 2020; 181(2): 271-80. e8.
15. RKI, Robert Koch Institut. Übersicht zu besorgniserregenden SARS-CoV-2 - Virusvarianten (VOC) 2022 29.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virusvariante.html.
16. WHO, World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants 2022 29.03.2022. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
17. RKI, Robert Koch Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten 2022 29.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html;jsessionid=0E48318431C448110AFE0BFBB9935541.internet072?nn=13490888.
18. Faria NR; Mellan TA; Whittaker C; Claro IM; Candido DdS; Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P. 1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil (2021a). *Science*. 2021; 372(6544): 815-21.
19. Faria NR; Mellan TA; Whittaker C; Claro IM; Candido DdS; Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil (2021b). *medRxiv*. 2021: 2021.02.26.21252554.
20. McAloon C; Collins Á; Hunt K; Barber A; Byrne AW; Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ open*. 2020; 10(8): e039652.
21. Homma Y; Katsuta T; Oka H; Inoue K; Toyoshima C; Iwaki H, et al. The incubation period of the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant is shorter than that of other strains. *Journal of Infection*. 2021; 83(2): e15-e7.
22. Li B; Deng A; Li K; Hu Y; Li Z; Shi Y, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *Nature Communications*. 2022; 13(1): 1-9.
23. Jansen L; Tegomoh B; Lange K; Showalter K; Figliomeni J; Abdalhamid B, et al. Investigation of a sars-cov-2 b. 1.1. 529 (omicron) variant cluster—nebraska, november–december 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021; 70(5152): 1782.

24. Tan W; Wong L; Leo Y; Toh M. Does incubation period of COVID-19 vary with age? A study of epidemiologically linked cases in Singapore. *Epidemiology & Infection*. 2020; 148.
25. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgraduate medical journal*. 2021; 97(1147): 312-20.
26. Laamarti M; Alouane T; Kartti S; Chemaou-Elfihri M; Hakmi M; Essabbar A, et al. Large scale genomic analysis of 3067 SARS-CoV-2 genomes reveals a clonal geo-distribution and a rich genetic variations of hotspots mutations. *bioRxiv* 2020.05. 03.074567. DOI. 2020; 10(2020.05): 03.074567.
27. Forni D; Cagliani R; Clerici M; Sironi M. Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends in microbiology*. 2017; 25(1): 35-48.
28. Gupta A; Gonzalez-Rojas Y; Juarez E; Crespo Casal M; Moya J; Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385(21): 1941-50.
29. Gulati A; Pomeranz C; Qamar Z; Thomas S; Frisch D; George G, et al. A comprehensive review of manifestations of novel coronaviruses in the context of deadly COVID-19 global pandemic. *The American journal of the medical sciences*. 2020; 360(1): 5-34.
30. Abboud H; Abboud FZ; Kharbouch H; Arkha Y; El Abbadi N; El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 infection: pathophysiology and clinical effects on the nervous system. *World neurosurgery*. 2020; 140: 49-53.
31. Liu PP; Blet A; Smyth D; Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020; 142(1): 68-78.
32. Ruan Q; Yang K; Wang W; Jiang L; Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020; 46(5): 846-8.
33. Wu C; Chen X; Cai Y; Zhou X; Xu S; Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020; 180(7): 934-43.

34. Zhou Y; Fu B; Zheng X; Wang D; Zhao C; Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*. 2020; 7(6): 998-1002.
35. Qin C; Zhou L; Hu Z; Zhang S; Yang S; Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*. 2020; 71(15): 762-8.
36. Yuki K; Fujiogi M; Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology*. 2020; 215: 108427.
37. Esakandari H; Nabi-Afjadi M; Fakkari-Afjadi J; Farahmandian N; Miresmaeili S-M; Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological procedures online*. 2020; 22(1): 1-10.
38. Karagiannidis C; Mostert C; Hentschker C; Voshaar T; Malzahn J; Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(9): 853-62.
39. ECDC, European Center for Disease Prevention and Control. COVID-19 situation update worldwide, as of week 11 updated 24 March 2022 2022 29.03.2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
40. CDC, Center for Disease Control and Prevention. Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Race/Ethnicity 2022 29.03.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-race-ethnicity.html>.
41. Statista. Fallsterblichkeit beim Coronavirus (COVID-19) nach Ländern 2022 2022 29.03.2022. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1103785/umfrage/mortalitaetsrate-des-coronavirus-nach-laendern/>.
42. Flick H. Letalität und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der COVID-19-Pneumonie. *Der Pneumologe*. 2020; 17(6): 385-93.
43. Ferguson NM; Laydon D; Nedjati-Gilani G; Imai N; Ainslie K; Baguelin M, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 2020.

44. CDC, Center of Disease Control and Prevention; Bialek S; Boundy E; Bowen V; Chow N. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020; 69(12): 343.
45. Feng Y; Ling Y; Bai T; Xie Y; Huang J; Li J, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020; 201(11): 1380-8.
46. WHO, World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update 2022 29.03.2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
47. CDC, Center for Disease Control and Prevention. Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Age Group 2022 29.03.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>.
48. Ioannidis JP; Axfors C; Contopoulos-Ioannidis DG. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Environmental research*. 2020; 188: 109890.
49. Williamson EJ; Walker AJ; Bhaskaran K; Bacon S; Bates C; Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584(7821): 430-6.
50. Guan W-j; Liang W-h; Zhao Y; Liang H-r; Chen Z-s; Li Y-m, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020; 55(5).
51. Atkins JL; Masoli JA; Delgado J; Pilling LC; Kuo C-L; Kuchel GA, et al. Preexisting comorbidities predicting COVID-19 and mortality in the UK biobank community cohort. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020; 75(11): 2224-30.
52. Gu T; Mack JA; Salvatore M; Sankar SP; Valley TS; Singh K, et al. COVID-19 outcomes, risk factors and associations by race: a comprehensive analysis using electronic health records data in Michigan Medicine. *MedRxiv*. 2020.
53. Steinberg E; Wright E; Kushner B. In young adults with COVID-19, obesity is associated with adverse outcomes. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2020; 21(4): 752.

54. Nandy K; Salunke A; Pathak SK; Pandey A; Doctor C; Puj K, et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(5): 1017-25.
55. Tenforde MW; Kim SS; Lindsell CJ; Rose EB; Shapiro NI; Files DC, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2020; 69(30): 993.
56. Stam H; Stucki G; Bickenbach J. Covid-19 and post intensive care syndrome: a call for action. *Journal of rehabilitation medicine.* 2020.
57. Marra A; Pandharipande PP; Girard TD; Patel MB; Hughes CG; Jackson JC, et al. Co-occurrence of post-intensive care syndrome problems among 406 survivors of critical illness. *Critical care medicine.* 2018; 46(9): 1393.
58. Zorowitz RD. ICU–acquired weakness: a rehabilitation perspective of diagnosis, treatment, and functional management. *Chest.* 2016; 150(4): 966-71.
59. Koczulla AR; Ankermann T; Behrends U; Berlit P; Böing S; Brinkmann F, et al. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID 2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf.
60. RKI, Robert Koch Institut. Gesundheitliche Langzeitfolgen 2022 29.03.2022. Available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Gesundheitliche_Langzeitfolgen.html#FAQId16065754.
61. Lopez-Leon S; Wegman-Ostrosky T; Perelman C; Sepulveda R; Rebolledo PA; Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports.* 2021; 11(1): 16144.
62. AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.; DGNR, Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. S2k-LL SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation (Update vom 01.11.2021) (AWMF-Register-Nr. 080-008) 2021 3.03.2022. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/080-0081_S2k_SARS-CoV-2_COVID-19_und__Frueh-__Rehabilitation_2021-11.pdf.

63. Sudre CH; Murray B; Varsavsky T; Graham MS; Penfold RS; Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021; 27(4): 626-31.
64. RKI, Robert Koch Institut. COVID-19: Fallzahlen in Deutschland und weltweit 2022 29.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html.
65. NIH, National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines 2022 29.03.2022. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
66. NCPERET, The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC weekly*. 2020; 2(8): 113.
67. WHO, World Health Organization. Living guidance for clinical management of COVID-19: living guidance, 23 November 2021. World Health Organization, 2021
68. Lewis NM; Friedrichs M; Wagstaff S; Sage K; LaCross N; Bui D, et al. Disparities in COVID-19 incidence, hospitalizations, and testing, by area-level deprivation—Utah, March 3–July 9, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020; 69(38): 1369.
69. Martín-Sánchez FJ; Del Toro E; Cardassay E; Valls Carbo A; Cuesta F; Vígara M, et al. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *European geriatric medicine*. 2020; 11(5): 829-41.
70. Lewnard JA; Liu VX; Jackson ML; Schmidt MA; Jewell BL; Flores JP, et al. Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: prospective cohort study. *bmj*. 2020; 369.
71. RKI, Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 2021 29.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=68CE7360FD09D95DD6CA46968F4A087B.internet051?nn=2386228.
72. Oran DP; Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2021; 174(5): 655-62.

73. CDC, Center for Disease Control and Prevention. Symptoms of COVID-19 2022 29.03.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>.

74. Zou L; Ruan F; Huang M; Liang L; Huang H; Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. New England Journal of Medicine. 2020; 382(12): 1177-9.

75. Wölfel R; Corman VM; Guggemos W; Seilmaier M; Zange S; Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020; 581(7809): 465-9.

76. CDC, Center for Disease Control and Prevention. Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2 for Healthcare Providers Testing Individuals in the Community 2022 31.03.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>.

77. Jamshaid H; Zahid F; Zeb A; Choi HG; Khan GM. Diagnostic and treatment strategies for COVID-19. AAPS PharmSciTech. 2020; 21(6): 1-14.

78. Hilborne LH; Wagner Z; Cabrerros I; Brook RH. Linking statistics with testing policy to manage COVID-19 in the community. American journal of clinical pathology. 2020; 154(2): 142-8.

79. CDC, Center for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing 2022 31.03.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>.

80. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung von Antikörpertests für das neue Coronavirus Sars-CoV-2 2020 24.03.2022. Available from: https://www.iqwig.de/printprodukte/eunetha-bericht20-20coronatests_de.pdf?rev=180985.

81. PZ, Pharmazeutische Zeitung. Charakteristika diagnostischer Covid-19-Tests 2022 29.03.2022. Available from: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/charakteristika-diagnostischer-covid-19-tests-117464/seite/2/>.

82. RKI, Robert Koch Institut. Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2 2022 29.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=3AD7BC1CD20D83616D3394B59C2DFDB3.internet111?nn=2386228.

83. Iacobucci G. Covid and flu: what do the numbers tell us about morbidity and deaths? : British Medical Journal Publishing Group; 2021.
84. Piroth L; Cottenet J; Mariet A-S; Bonniaud P; Blot M; Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021; 9(3): 251-9.
85. Antos A; Kwong ML; Balmorez T; Villanueva A; Murakami S. Unusually High Risks of COVID-19 Mortality with Age-Related Comorbidities: An Adjusted Meta-Analysis Method to Improve the Risk Assessment of Mortality Using the Comorbid Mortality Data. *Infectious disease reports*. 2021; 13(3): 700-11.
86. RKI, Robert Koch Institut. Informationen und Hilfestellungen für Personen mit einem höheren Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf 2020 29.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikogruppen.html.
87. Schilling J; Tolksdorf K; Marquis A; Faber M; Pfoch T; Buda S, et al. Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2021; 64(9): 1093-106.
88. Chen K-Y; Li T; Gong F-H; Zhang J-S; Li X-K. Predictors of health-related quality of life and influencing factors for COVID-19 patients, a follow-up at one month. *Frontiers in Psychiatry*. 2020; 11: 668.
89. Huang C; Wang Y; Li X; Ren L; Zhao J; Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.
90. Tay MZ; Poh CM; Rénia L; MacAry PA; Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20(6): 363-74.
91. STAKOB, Ständiger Arbeitskreisch der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 2022 05.05.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile.

92. COVRIIN, Fachgruppe beim Robert Koch-Institut. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion 2022 05.05.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile.
93. Joyner MJ; Wright RS; Fairweather D; Senefeld JW; Bruno KA; Klassen SA, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. The Journal of clinical investigation. 2020; 130(9): 4791-7.
94. DÄ, Deutsches Ärzteblatt. COVID-19: Kosten für stationäre Behandlung im fünfstelligen Bereich 2020 29.03.2022. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/117521/COVID-19-Kosten-fuer-stationaere-Behandlung-im-fuenfstelligen-Bereich>.
95. Nemunaitis J; Stanbery L; Senzer N. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection: let the virus be its own demise. Future Virology. 2020; 15(6): 381-95.
96. Zheng S; Fan J; Yu F; Feng B; Lou B; Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. bmj. 2020; 369.
97. EMA, European Medicines Agency. Veklury - EPAR, Authorisation details 2022 29.03.2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury#authorisation-details-section>.
98. EMA, European Medicines Agency. Regkirona - EPAR, Authorisation details 2021 29.03.2022. Available from: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/regkirona#authorisation-details-section>).
99. EMA, European Medicines Agency. Ronapreve - EPAR, Authorisation details 2022 29.03.2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve#authorisation-details-section>.
100. EMA, European Medicines Agency. Evusheld EPAR - Product information. 2022

101. EMA, European Medicines Agency. EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab) 2021 29.03.2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>.

102. EMA, European Medicines Agency. Bamlanivimab and etesevimab for COVID-19: Withdrawal from the rolling review process 2021 31.03.2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/bamlanivimab-etesevimab-covid-19>.

103. Kluge S; Janssens U; Welte T; Weber-Carstens S; Schälte G; Spinner C, et al. S3-Leitlinie-Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 2022 14.03.2022. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/113-001LG.html>.

104. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 06.05.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023579>.

105. Boëlle P-Y; Delory T; Maynadier X; Janssen C; Piarroux R; Pichenot M, et al. Trajectories of hospitalization in COVID-19 patients: an observational study in France. *Journal of clinical medicine*. 2020; 9(10): 3148.

106. Vygen-Bonnet S; Koch J; Bogdan C. Beschluss der STIKO für die Empfehlung der COVID-19-Impfung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung [Internet]. 12.03.2022. Available from: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/7579.2/STIKO-Empfehlung-COVID-19-Impfung_23-12-2020.pdf?sequence=7&isAllowed=y.

107. AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.; STAKOB, Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger. Antivirale Arzneimittel zur Therapie von COVID-19 (Behandlung von nicht-hospitalisierten Patient*innen mit COVID-19 und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf) 2022 14.03.2022. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/awmf-stakob-stellungnahme-arzneimittel-covid-19-therapie.pdf?__blob=publicationFile.

108. ECDC, European Center for Disease Prevention and Control. Archive of COVID-19 country overview and surveillance reports 2022 29.03.2022. Available from: <https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/archive-COVID19-reports/index.html>.

109. Traggiai E; Becker S; Subbarao K; Kolesnikova L; Uematsu Y; Gismondo MR, et al. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nature medicine*. 2004; 10(8): 871-5.

110. Zhu Z; Chakraborti S; He Y; Roberts A; Sheahan T; Xiao X, et al. Potent cross-reactive neutralization of SARS coronavirus isolates by human monoclonal antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(29): 12123-8.

111. Rockx B; Corti D; Donaldson E; Sheahan T; Stadler K; Lanzavecchia A, et al. Structural basis for potent cross-neutralizing human monoclonal antibody protection against lethal human and zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus challenge. *Journal of virology*. 2008; 82(7): 3220-35.

112. Menachery VD; Yount BL; Sims AC; Debbink K; Agnihothram SS; Gralinski LE, et al. SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016; 113(11): 3048-53.

113. Walls AC; Xiong X; Park Y-J; Tortorici MA; Snijder J; Quispe J, et al. Unexpected receptor functional mimicry elucidates activation of coronavirus fusion. *Cell*. 2019; 176(5): 1026-39. e15.

114. Pinto D; Park Y-J; Beltramello M; Walls AC; Tortorici MA; Bianchi S, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*. 2020; 583(7815): 290-5.

115. Self WH; Sandkovsky U; Reilly CS; Vock DM; Gottlieb RL; Mack M, et al. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and B212-196 plus B212-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial (Supplementary appendix). *The Lancet Infectious Diseases*. 2021.

116. Shah R; Ali FM; Nixon SJ; Ingram JR; Salek SM; Finlay AY. Measuring the impact of COVID-19 on the quality of life of the survivors, partners and family members: a cross-sectional international online survey. *BMJ open*. 2021; 11(5): e047680.

117. Zhang J; Yang Z; Wang X; Li J; Dong L; Wang F, et al. The relationship between resilience, anxiety and depression among patients with mild symptoms of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *Journal of clinical nursing*. 2020; 29(21-22): 4020-9.

118. Ma Y-F; Li W; Deng H-B; Wang L; Wang Y; Wang P-H, et al. Prevalence of depression and its association with quality of life in clinically stable patients with COVID-19. *Journal of affective disorders*. 2020; 275: 145-8.

119. Bartsch S; Weber E; Büttgen M; Huber A. Leadership matters in crisis-induced digital transformation: how to lead service employees effectively during the COVID-19 pandemic. *Journal of Service Management*. 2020.

120. Wapner J. Covid-19: Medical expenses leave many Americans deep in debt. *bmj*. 2020; 370.

121. Aziz S; Arabi YM; Alhazzani W; Evans L; Citerio G; Fischkoff K, et al. Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines. *Intensive care medicine*. 2020; 46(7): 1303-25.

122. Grasselli G; Pesenti A; Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *Jama*. 2020; 323(16): 1545-6.

123. Kaier K; Heister T; Wolff J; Wolkewitz M. Mechanical ventilation and the daily cost of ICU care. *BMC health services research*. 2020; 20(1): 1-5.

124. FairHealth, FAIR Health Inc. . COVID-19 - The Projected Economic Impact of the COVID-19 Pandemic on the US Healthcare System. 2020 25.03.2020.

125. Álvarez S. Die Kosten von Corona – und wie „Nudging“ helfen kann. *Wirtschaftswoche*. 2021.

126. Li X-Z; Jin F; Zhang J-G; Deng Y-F; Shu W; Qin J-M, et al. Treatment of coronavirus disease 2019 in Shandong, China: a cost and affordability analysis. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020; 9(03): 31-8.

127. Lim JT; Dickens BL; Cook AR; Khoo AL; Dan YY; Fisher DA, et al. The costs of an expanded screening criteria for COVID-19: A modelling study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 100: 490-6.

128. Malliet P; Reynès F; Landa G; Hamdi-Cherif M; Saussay A. Assessing short-term and long-term economic and environmental effects of the COVID-19 crisis in France. *Environmental and Resource Economics*. 2020; 76(4): 867-83.

129. Sokol M; Pataccini L. Winners and losers in coronavirus times: Financialisation, financial chains and emerging economic geographies of the COVID-19 pandemic. Tijdschrift voor economische en sociale geografie. 2020; 111(3): 401-15.

130. Lenzen M; Li M; Malik A; Pomponi F; Sun Y-Y; Wiedmann T, et al. Global socio-economic losses and environmental gains from the Coronavirus pandemic. PloS one. 2020; 15(7): e0235654.

131. Destatis, Statistisches Bundesamt. Die Folgen der Corona-Pandemie in 10 Zahlen 2021 29.03.2022. Available from: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/03/PD21_N023_p001.html.

132. Planas D; Saunders N; Maes P; Guivel-Benhassine F; Planchais C; Buchrieser J, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature. 2022; 602(7898): 671-5.

133. Corti D; Purcell LA; Snell G; Veessler D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. Cell. 2021; 184(12): 3086-108.

134. Li Q; Wu J; Nie J; Zhang L; Hao H; Liu S, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. Cell. 2020; 182(5): 1284-94. e9.

135. Baric RS. Emergence of a highly fit SARS-CoV-2 variant. New England Journal of Medicine. 2020; 383(27): 2684-6.

136. Callaway E. Beyond Omicron: what's next for COVID's viral evolution. Nature Publishing Group; 2021.

137. Barnes CO; Jette CA; Abernathy ME; Dam K-MA; Esswein SR; Gristick HB, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. Nature. 2020; 588(7839): 682-7.

138. Chen Y; Guo Y; Pan Y; Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochemical and biophysical research communications. 2020; 525(1): 135-40.

139. Cathcart AL; Havenar-Daughton C; Lempp FA; Ma D; Schmid MA; Agostini ML, et al. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. BioRxiv. 2022.

140. Li H; Liu L; Zhang D; Xu J; Dai H; Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. 2020; 395(10235): 1517-20.

141. Shi S; Qin M; Shen B; Cai Y; Liu T; Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*. 2020; 5(7): 802-10.

142. Tang N; Li D; Wang X; Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020; 18(4): 844-7.

143. Mao L; Jin H; Wang M; Hu Y; Chen S; He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020; 77(6): 683-90.

144. Naicker S; Yang C-W; Hwang S-J; Liu B-C; Chen J-H; Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*. 2020; 97(5): 824-8.

145. Gupta A; Gonzalez-Rojas Y; Juarez E; Casal MC; Moya J; Falci DR, et al. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022.

146. RKI, Robert Koch Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (01.03.2022) 2022 01.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Maerz_2022/2022-03-01-de.pdf?__blob=publicationFile.

147. RKI, Robert Koch Institut. Fallzahlen und Meldungen (Stand 23.07.2021) 2021 31.08.2021. Available from: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Fallzahlen_Meldungen.html#:~:text=In%20den%20Statistiken%20des%20RKI,\(unabh%C3%A4ngig%20vom%20klinischen%20Bild](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Fallzahlen_Meldungen.html#:~:text=In%20den%20Statistiken%20des%20RKI,(unabh%C3%A4ngig%20vom%20klinischen%20Bild).

148. RKI, Robert Koch Institut. COVID-19: Fallzahlen in Deutschland und weltweit 2021 31.08.2021. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html;jsessionid=E2CC23AC16F6A70FFCAB00509E55AE55AEBD.internet122.

149. RKI, Robert Koch Insitut. Epidemiologischer Stechbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 2021 31.08.221. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html.

150. RKI, Robert Koch Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 08.07.2021 – AKTUALISIERTER STAND FÜR DEUTSCHLAND 2021 26.08.2021. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jul_2021/2021-07-08-de.pdf?__blob=publicationFile.

151. RKI, Robert Koch Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 16.07.2021 – AKTUALISIERTER STAND FÜR DEUTSCHLAND 2021 26.08.2021. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jul_2021/2021-07-16-de.pdf?__blob=publicationFile.

152. RKI, Robert Koch Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (17.02.2022) 2022 22.02.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-02-17.pdf?__blob=publicationFile.

153. RKI, Robert Koch Institut. COVID-19 Fallzahlen und Todesfälle mit Differenz zum Vortag sowie Fall-Verstorbenen-Anteil nach Berichtstag 2022 23.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Fallzahlen_Gesamtu ebersicht.xlsx?__blob=publicationFile.

154. RKI, Robert Koch Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (24.02.2022) 2022 25.02.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-02-24.pdf?__blob=publicationFile.

155. RKI, Robert Koch Institut. GENESIS-online Die Datenbank

des Statistischen Bundesamtes 2021 31.08.2021. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabellen aufbau&levelid=1629985297289&acceptscookies=false#abreadcrumb>.

156. Destatis SB. Bevölkerungsstand: Amtliche Einwohnerzahl Deutschlands 2021 2022 25.02.2022. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html.

157. RKI, Robert Koch Institut. RKI COVID-19 Dashboard 2022 23.03.2022. Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4>.

158. Rommel A; Treskova-Schwarzbach M; Scholz S; von der Lippe E. Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. 2021.

159. RKI, Robert Koch Institut. Die Impfung gegen COVID-19 in Deutschland zeigt eine hohe Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2-Infektionen, Krankheitslast und Sterbefälle Analyse der Impfeffekte im Zeitraum Januar bis Juli 2021 (35/2021) 2021 26.08.2021. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/35_21.pdf?__blob=publicationFile.

160. RKI, Robert Koch Institut. COVID-19 und Impfen: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) (Stand 19.03.2022) 2022 23.03.2022. Available from: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/gesamt.html>.

161. RKI, Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 1/2022 2022 11.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/01_22.pdf?__blob=publicationFile.

162. RKI, Robert Koch Institut. COVID-19 Impfquoten-Monitoring in Deutschland (COVIMO) - Report 8 2021 22.02.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/COVIMO_Reports/covimo_studie_bericht_8.pdf?__blob=publicationFile.

163. RKI, Robert Koch Institut. Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung 2022 23.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html.

164. RKI, Robert Koch Institut. Wirksamkeit COVID-19-Impfstoffe 2022 25.02.2022. Available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Wirksamkeit.html.

165. RKI, Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 7/2022 2022 22.02.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07_22.pdf?__blob=publicationFile.

166. RKI, Robert Koch Institut. COVID-19 und Impfen: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) 2021 31.08.2021. Available from: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/gesamt.html;jsessionid=DB1A5FF57F24E6FCDD3824051652A3BC.internet062>.

167. RKI, Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 39/2021 2021 08.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/39_21.pdf?__blob=publicationFile.

168. RKI, Robert Koch Institut. Welche Impfquote ist notwendig, um COVID-19 zu kontrollieren? (27/2021) 2021 26.08.2021. Available from: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/8483/EB-27-2021_Impfquote.pdf?sequence=3&isAllowed=y.

169. RKI, Robert Koch Institut. Lebensphasenspezifische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2008 26.08.2021. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_SVR.pdf?__blob=publicationFile.

170. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Population. 2022 31.03.2022.

171. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 (Coronavirus-Impfverordnung – CoronaImpfV) 2021 26.08.2021. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Verordnungen/Corona-ImpfV_BAnz_AT_11.03.2021_V1.pdf.

172. Zhang H; Han H; He T; Labbe KE; Hernandez AV; Chen H, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19–infected cancer patients: a systematic review and meta-analysis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2021; 113(4): 371-80.

173. Tahira AC; Verjovski-Almeida S; Ferreira ST. Dementia is an age-independent risk factor for severity and death in COVID-19 inpatients. Alzheimer's & Dementia. 2021.

174. Lechert Y; Schroedter JH; Lüttinger P. Die Umsetzung der Bildungsklassifikation CASMIN für die Volkszählung 1970, die Mikrozensus-Zusatzerhebung 1971 und die Mikrozensus 1976-2004. 2006.

175. Ortolan A; Lorenzin M; Felicetti M; Doria A; Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 99: 496-504.

176. RKI, Robert Koch Institut. Nowcasting und R-Schätzung: Schätzung der aktuellen Entwicklung der SARS-CoV-2-Epidemie in Deutschland 2021 25.02.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/Nowcasting.html.

177. RKI, Robert Koch Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (09.03.2022) 2022 09.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Maerz_2022/2022-03-09-de.pdf?__blob=publicationFile.

178. Stegmaier P. Eine Übersicht über Covid-19 Modellierungen und deren Modellierer: Möglichkeiten und Grenzen der Covid-19 Modellierung 2021

179. GSK, GlaxoSmithKline. Prognose der Fallzahlen. 2022 31.03.2022.

180. Destatis, Statistisches Bundesamt. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020 2021 10.03.2022. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219004.pdf;jsessionid=584C3E24E44C855681516D4BA5F5A1CA.live732?__blob=publicationFile.

181. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) 2021 31.08.2021. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.

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 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-8 bis 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-10: 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 (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sotrovimab (Xevudy 500 mg)	Sotrovimab ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Einmalig, intra venös	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Remdesivir (Veklury 100 mg)	Remdesivir ist angezeigt zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) 	Einmal täglich, intra venös	5-10	1

	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln. 	Einmal täglich, intravenös	3	1
Supportive Maßnahmen	Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>coronavirus disease 2019</i> , COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Patienten individuell unterschiedlich / nach Bedarf		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Sotrovimab sowie zu Remdesivir als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotrovimab (Xevudy 500 mg)

Die empfohlene Dosis für Sotrovimab als Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (*coronavirus disease 2019*, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, beträgt einmalig 500 mg intravenös. Die Verabreichung darf nur in Gesundheitseinrichtungen erfolgen, in denen die Patienten während und für einen angemessenen Zeitraum nach der Verabreichung überwacht werden können (¹GSK, 2022).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Remdesivir (Veklury 100 mg)

Remdesivir wurde zwischenzeitlich sowohl für an COVID-19 erkrankte Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, als auch für an COVID-19 erkrankte Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln, zugelassen (²Gilead, 2021). Da zum Zeitpunkt der Beratung am 29.10.2020 (Kennzeichen 2020-B-246) nur das erstgenannte Anwendungsgebiet zugelassen war und dieses explizit in der finalen Niederschrift vom 02.12.2020 als ZVT genannt wurde, wurden im Dossier aus Gründen der Vollständigkeit beide Anwendungsgebiete dargestellt (³G-BA, 2020).

Die empfohlene Dosis für Remdesivir als Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), beträgt am ersten Tag der Therapie einmalig 200 mg intravenös als Initialdosis und 100 mg einmal täglich intravenös ab dem zweiten Tag für weitere vier bis neun Tage. Die Anwendung darf nur in klinischen Einrichtungen erfolgen, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können (²Gilead, 2021). Die empfohlene Dosis für Remdesivir als Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln, beträgt am ersten Tag der Therapie einmalig 200 mg intravenös als Initialdosis und 100 mg einmal täglich intravenös ab dem zweiten Tag. Die Behandlungsdauer sollte 3 Tage betragen. Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden. Die Anwendung darf nur in klinischen Einrichtungen erfolgen, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können (²Gilead, 2021).

Supportive Maßnahmen

Als supportive oder symptomatische Therapie wird eine Therapie bezeichnet, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von COVID-19 gewährleistet und je nach Bedarf ergänzend zu COVID-spezifischer Therapie eingesetzt wird. Supportive Maßnahmen haben bei jedem Verlauf von COVID-19 eine hohe Bedeutung (⁴STAKOB, 2021). Zu den supportiven Maßnahmen zählen nach Aussage des G-BA sowohl medikamentöse Therapien mit beispielsweise Analgetika, Antipyretika, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika oder Dexamethason als auch nicht-medikamentöse Therapien wie beispielweise eine Sauerstoffgabe, die Art der Beatmung oder die bilanzierte Flüssigkeitstherapie (³G-BA, 2020). Auf Grund patientenindividueller Unterschiede unter anderem in Bezug auf Komorbiditäten, Krankheitsschwere und Symptomatik existieren keine allgemeinen Angaben zur Durchführung supportiver und symptomatischer Maßnahmen bzw. konkreter Substanzen; die Einleitung erfolgt nach Maßgabe

des Arztes mit dem Ziel, der Symptomlinderung. Die aktuellen Leitlinien der NIH nennen als mögliche Optionen zur symptomatischen Therapie bei nicht-hospitalisierten Patienten mit leichter bis moderater COVID-19 Antipyretika, Analgetika oder Antitussiva. (⁵NIH, 2022). Zu berücksichtigen ist zudem, dass auch Patienten unter der Behandlung mit Sotrovimab unterstützende symptomatische Therapien erhalten können, weswegen keine zusätzlichen Kosten für diese Therapien anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sotrovimab (Xevudy 500 mg)	Sotrovimab ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Einmalig, intravenös	1

Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Remdesivir (Veklury 100 mg)	<p>Remdesivir ist angezeigt zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) • Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln. 	Einmal täglich, intra venös	5-10
		Einmal täglich, intra venös	3
Supportive Maßnahmen	<p>Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>coronavirus disease 2019</i>, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben</p>	Patientenindividuell unterschiedlich / nach Bedarf	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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 (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sotrovimab (Xevudy 500 mg)	Sotrovimab ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	1	500 mg (\cong 1 Durchstechflasche à 500 mg)	1 x 500 mg = 500 mg (\cong 1 Durchstechflasche à 500 mg)

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Remdesivir (Veklury 100 mg)	Remdesivir ist angezeigt zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei:	5-10	100 – 200 mg (\cong 1 - 2 Durchstechflaschen à 100 mg) <u>Tag 1:</u> 1x 200 mg = 200 mg (\cong 2 Durchstechflaschen à 100 mg) <u>Ab Tag 2:</u> je 1x 100 mg = 100 mg (\cong 1 Durchstechflasche à 100 mg)	<u>Gesamt:</u> 5 Tage: 200 mg + 4x 100 mg = 600 mg 10 Tage: 200 mg + 9x 100mg = 1100 mg
	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln. 	3	100 – 200 mg (\cong 1 - 2 Durchstechflaschen à 100 mg) <u>Tag 1:</u> 1x 200 mg = 200 mg (\cong 2 Durchstechflaschen à 100 mg) <u>Ab Tag 2:</u> je 1x 100 mg = 100 mg (\cong 1 Durchstechflasche à 100 mg)	<u>Gesamt:</u> 3 Tage: 200 mg + 2x 100 mg = 400 mg

Supportive Maßnahmen	Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>coronavirus disease 2019</i> , COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Patientenindividuell unterschiedlich / nach Bedarf
----------------------	---	--

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Sotrovimab wurde der Fachinformation des Originalherstellers entnommen (¹GSK, 2022). Die Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Fachinformation des wirtschaftlichsten Präparats entnommen (²Gilead, 2021).

Zur Ermittlung des Jahresverbrauchs pro Patienten wurde, im Falle von Dosierungsspannen, jeweils die niedrigste und die höchste tägliche Dosierung für die Indikation des Arzneimittels aus den Fachinformationen berücksichtigt

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotrovimab (Xevudy 500 mg)

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patienten pro Jahr ergibt sich für Sotrovimab als Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (*coronavirus disease 2019*, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für

einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, folgender Jahresverbrauch pro Patienten:

Bei einem Behandlungstag und einem Verbrauch pro Gabe von 500 mg beträgt der jährliche Verbrauch 1 Durchstechflasche à 500 mg und somit insgesamt 500,00 mg Sotrovimab pro Jahr (¹GSK, 2022).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Remdesivir (Veklury 100 mg)

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patienten pro Jahr ergibt sich für Remdesivir zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert folgender Jahresverbrauch pro Patienten:

Bei einer Gabe von 200 mg am ersten Tag und 100 mg ab dem zweiten Tag für vier bis neun weitere Tage beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 600,00 mg bis 1.100,00 mg. Das entspricht 6 bis 11 Durchstechflaschen à 100 mg (²Gilead, 2021).

Zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ergibt sich folgender Jahresverbrauch pro Patienten:

Bei einer Gabe von 200 mg am ersten Tag und 100 mg ab dem zweiten Tag für 2 weitere Tage beträgt der jährliche Verbrauch pro Patienten 400,00 mg. Das entspricht 4 Durchstechflaschen à 100 mg (²Gilead, 2021).

Supportive Therapie

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie supportive Therapie kann kein Jahresverbrauch bestimmt werden, da die Maßnahmen nach Bedarf patientenindividuell ausgewählt und durchgeführt werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sotrovimab (Xevudy 500 mg, 1 St., PZN: 17147983)	3.169,67 ^a	2.990,17 [1,77 ^b ; 177,73 ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Remdesivir (Veklury 100 mg, 1 St., PZN: 16756148)	547,40 ^c	547,40 [0,00 ^b ; 0,00 ^c]
Supportive Therapie	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich	
^a Taxe-Verkaufspreis ^b Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ^c Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Abs. 1, Abs. 3a, Abs. 3b ^d Festbetrag ^e Klinikpackung mg: Milligramm, PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; St.: Stück		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand zum 01.03.2022 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe (⁶Lauer, 2022) sowie dem G-BA Beschluss zu Remdesivir vom 16.09.2021 (⁷G-BA, 2021) entnommen. Es werden diejenigen wirtschaftlichsten Produkte berücksichtigt, für die eine Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19, vorliegt.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung (⁸GKV-SV, et al., 2013) sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach

§130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % (6 % bei generischen Substanzen) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggf. den Rabatt durch das Preismoratorium nach §130a Absatz 3a SGB V und ggf. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach §130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 %. Bei festbetragsgeregelten Produkten wurde der Festbetrag herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotrovimab (Xevudy 500 mg)

Der Apothekenabgabepreis für Xevudy 500 mg, 1 St., PZN: 17147983 beträgt 3.169,67 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % (177,73 €) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 2.990,17 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Remdesivir (Veklury 100 mg)

Remdesivir ist ein Klinikprodukt, das ausschließlich in Kliniken eingesetzt wird (²Gilead, 2021). Die Vergütung eines stationären, somatischen Leistungsfalls erfolgt im Krankenhaus über das pauschalisierte Entgeltsystem der Diagnosis Related Groups (DRG). Infolge der Kalkulationslücke von zwei Jahren liegen dem DRG-System 2022 die Kalkulations- bzw. Kostendaten aus dem Jahr 2020 zugrunde, weshalb die direkten Kosten von Remdesivir im DRG-System 2022 nicht berücksichtigt sind. Die Krankenhäuser erhalten Remdesivir im Direktbezug, somit stellt der Herstellerabgabepreis zuzüglich Mehrwertsteuer die Basis der Berechnung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung dar (⁹IQWiG, 2020). Der Preis für eine Flasche Remdesivir beträgt 460,00 €. Zuzüglich 19% Mehrwertsteuer ergeben sich GKV-Kosten von 547,40 € (⁷G-BA, 2021).

Supportive Therapie

Die Höhe der Kosten ist nicht quantifizierbar, da die erforderlichen Maßnahmen nach Bedarf und patientenindividuell ausgewählt und durchgeführt werden

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sotrovimab (Xevudy 500 mg)	Sotrovimab ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	1
		Infusion	1	1
		Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung Dauer mehr als 2 Stunden	1	1

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Remdesivir (Veklury 100 mg)	Remdesivir ist angezeigt zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei:	Keine	0	0
	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) • Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln. 	Keine	0	0
Supportive Maßnahmen	Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>coronavirus disease 2019</i> , COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Keine	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Behandlung mit Xevudy entstehen einmalig Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern, für die Durchführung der Infusion sowie für die Beobachtung und Betreuung des Patienten während und nach der Behandlung (¹GSK, 2022). Da es für die zwingend erforderliche Überwachung während und nach der Behandlung

mit Sotrovimab keine passende GOP im EBM-Katalog gibt, wurde als Annäherung die Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden dargestellt.

Da es sich bei Remdesivir um ein reines Klinikprodukt handelt, werden alle zusätzlich notwendigen Leistungen mit der DRG-Pauschale abgerechnet. Es ergeben sich somit keine extra aufzuführenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (²Gilead, 2021).

Da sowohl bei der Behandlung mit Sotrovimab als auch unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie supportive Maßnahmen die unter 3.3.1 beschriebenen unterstützenden Maßnahmen begleitend eingesetzt werden, bestehen bei der Anwendung keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00
Infusion (EBM 02100)	7,55
Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung Dauer mehr als 2 Stunden (EBM 01510)	49,91

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Kostendarstellung für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist die Hilfstaxe Anlage 3 heranzuziehen, da die zusätzlich anfallenden Kosten nicht in den von der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenverkaufspreisen einbezogen sind. Laut Hilfstaxe kann für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von 71,00 € abgerechnet werden (¹⁰GKV-SV, et al., 2022).

Zur Berechnung der Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die entsprechende EBM-Ziffer für die in Tabelle 3-14 dargestellten Untersuchungen aus dem

EBM- Katalog 2022/Quartal 2 (Stand: 04.04.2022) herangezogen. Laut EBM-Katalog 2022 werden diese zusätzlichen Leistungen pro Untersuchung – wie angegeben – pauschal vergütet (¹KBV, 2022).

Die Verabreichung einer Infusion ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 02100 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 7,55€ zugeordnet (¹KBV, 2022).

Die Ambulante Betreuung 2h ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 01510 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 49,91€ zugeordnet (¹KBV, 2022).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sotrovimab (Xevudy 500 mg)	Sotrovimab ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00
		Infusion	7,55
		Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung Dauer mehr als 2 Stunden	49,91

Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Remdesivir (Veklury 100 mg)	Remdesivir ist angezeigt zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei:	Keine	0,00
	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) • Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln. 	Keine	0,00
Supportive Maßnahmen	Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>coronavirus disease 2019</i> , COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Keine	0,00

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro 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 bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: 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 €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sotrovimab (Xevudy 500 mg)	Sotrovimab ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	2.990,17	57,46	71,00	3.118,63

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Remdesivir (Veklury 100 mg)	Remdesivir ist angezeigt zur Behandlung der Coronavirus- Krankheit 2019 (COVID-19) bei:	3.284,40– 6.021,40	0,00	0,00	3.284,40– 6.021,40
	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) • Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln. 	2.189,60	0,00	0,00	2.189,60

Supportive Maßnahmen	Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>coronavirus disease 2019</i> , COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich
----------------------	---	--

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-17 wurde auf Basis des in Tabelle 3-12 dargestellten Jahresverbrauchs pro Patienten die Anzahl der erforderlichen Packungen ermittelt. Darauf basierend erfolgte die Berechnung der Arzneimittelkosten durch Multiplikation der Anzahl der erforderlichen Packungen mit den Kosten pro wirtschaftlichste Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich durch die anschließende Addition der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patienten pro Jahr sowie der Addition der Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patienten pro Jahr (¹²GSK, 2022). Die Kosten für supportive Maßnahmen sind nicht quantifizierbar, da sie patientenindividuell unterschiedlich nach Bedarf ausgewählt und angewandt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

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

Eine genaue Spezifizierung der Versorgungsanteile kann aufgrund der Neuartigkeit von Sotrovimab zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeleitet werden. Es ist zu erwarten, dass der Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels geringer sein wird als die in Kapitel 3.2.3. hergeleitete maximale Anzahl an potenziellen Patienten gemäß Zulassung. Eine belastbare Quantifizierung ist allerdings nicht möglich.

Zusätzlich können folgende Parameter die Versorgungsanteile beeinflussen:

Kontraindikationen:

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Sotrovimab innerhalb der Zielpopulation Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile nicht behandelt werden. Es liegen keine belastbaren Informationen vor, um den Einfluss auf die Versorgungsanteile von Sotrovimab abzuschätzen.

Therapieabbrüche:

In der Studie COMET-ICE traten im Sotrovimab-Arm keine Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen auf.

Patientenpräferenzen:

Es liegen keine belastbaren Informationen zu den Patientenpräferenzen von Patienten mit COVID-19 vor.

Versorgungsbereich:

Die Gabe von Sotrovimab ist in der Frühphase der Erkrankung indiziert. Diese ist nicht auf den ambulanten Versorgungsbereich beschränkt, da im insbesondere im Falle nosokomialer Infektionen eine stationäre Gabe ebenfalls vom Label gedeckt wird. Dies deckt sich mit der aktuellen S3-Leitlinie zur stationären Therapie, die darauf verweist, dass Patienten bereits „in der Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert sein“ können und vermeidet deshalb eine strikte Trennung von ambulanten und stationären Patienten (13Kluge, et al., 2022).

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.

Basierend auf den obigen Ausführungen zu den Versorgungsanteilen wird keine relevante Änderung der Jahrestherapiekosten erwartet. Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt ist hier jedoch davon auszugehen, dass ein geringerer Anteil mit Sotrovimab behandelt werden wird. Die tatsächliche Zahl an Neuinfektionen ist ungewiss und variabel. Die Anzahl der Neuinfektionen wird sich in Abhängigkeit von der erreichten Impfquote und der Entwicklung von einer pandemischen zu einer endemischen Situation entwickeln. Impfungen gegen COVID-19 schützen vor einer Neuinfektion und weisen insbesondere eine hohe Wirksamkeit gegen schwere Verläufe auf. Somit kann durch eine steigende Impfquote von einer sich reduzierenden Anzahl an Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine schwere COVID-19 Verlaufsform aufweisen und somit für Sotrovimab geeignet sind, ausgegangen werden. Die besonders vulnerable Gruppe der Immunsupprimierten mit erhöhtem Risiko für Impfversagen oder vermindertes Impfansprechen sollte

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitätentaxe (LAUER-Steuer), den Fachinformationen, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sowie eigene Berechnungen und Literaturrecherchen herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 06.05.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023579>.
2. Gilead, Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Veklury® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2021 17.02.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023094>.
3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-246 GSK'136/VIR-7831 zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 2020 02.12.2020.
4. STAKOB, Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 2021 02.08.2021. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahmen_node.html.
5. NIH, National Institutes of Health. Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 2022 21.03.2022. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlights.
6. Lauer, Lauer Fischer GmbH. Auszug Lauer Taxe 2022 01.03.2022. Available from: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>.
7. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr) 2021 01.04.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5021/2021-09-16_AM-RL-XII_Remdesivir_D-665_BAnz.pdf.
8. GKV-SV, GKV-Spitzenverband; DAV, Deutscher Apothekenverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V 2013 20.07.2021. Available from: <https://www.gkv->

spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.

9. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 940 Ceftolozan/Tazobactam (A20-29) 2020 20.07.2021. Available from: https://www.iqwig.de/download/a20-29_ceftolozan-tazobactam_nutzenbewertung-35a-sgbv_v1-0.pdf.

10. GKV-SV, GKV-Spitzenverband; DAV, Deutscher Apothekenverband e.V. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen 2022 25.02.2022. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf.

11. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2022 2022 05.04.2022. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf.

12. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Jahrestherapiekosten. 2022 21.03.2022.

13. Kluge S; Janssens U; Welte T; Weber-Carstens S; Schälte G; Spinner C, et al. S3-Leitlinie-Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 2022 14.03.2022. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/113-001LG.html>.

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.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind im Folgenden wörtlich aus der deutschen Fachinformation (¹GSK, 2022) von Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen (Stand der Information: April 2022).

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Xevudy muss in medizinischen Einrichtungen verabreicht werden, in denen die Patienten während und mindestens eine Stunde nach der Anwendung überwacht werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird empfohlen, dass Xevudy innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten von COVID-19-Symptomen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und 40 kg Körpergewicht)

Die empfohlene Dosis ist eine einzelne intravenöse Infusion von 500 mg, die nach Verdünnung verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xevudy bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg ist bisher noch nicht belegt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung verdünnt werden.

Es wird empfohlen, die Lösung nach dem Verdünnen über 30 Minuten mit einem 0,2-µm-In-Line-Filter zu verabreichen.

Xevudy darf nicht als intravenöse Injektion oder als Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (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.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Bei der Anwendung von Sotrovimab wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, sollen die Verabreichung unverzüglich abgebrochen und geeignete Medikamente gegeben und/oder eine Supportivtherapie eingeleitet werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei der intravenösen Verabreichung von monoklonalen Antikörpern wurden infusionsbedingte Reaktionen (*infusion-related reactions*, IRRs) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese

Reaktionen können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein. Falls eine IRR auftritt, kann die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder gestoppt werden.

Antivirale Resistenz

Die klinische Relevanz der beobachteten reduzierten In-vitro-Neutralisation gegenüber Omikron BA.2 ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Sotrovimab wird nicht renal ausgeschieden oder über Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über die Niere ausgeschieden werden oder Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von CYP-Enzymen sind, unwahrscheinlich.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Studien haben *in vitro* keinen Antagonismus zwischen Sotrovimab und Remdesivir oder Bamlanivimab gezeigt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Sotrovimab bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien wurden nicht hinsichtlich der reproduktiven Toxizität untersucht (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). In einem kreuzreaktiven Bindungstest unter Verwendung eines Proteinarrays, angereichert mit menschlichen embryofötalen Proteinen, wurde keine Off-Target-Bindung festgestellt. Da Sotrovimab ein humanes Immunglobulin G (IgG) ist, hat es das Potenzial über die Plazenta von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus überzugehen. Der potenzielle Nutzen oder das Risiko eines Übergangs von Sotrovimab über die Plazenta für den sich entwickelnden Fötus ist unbekannt.

Sotrovimab soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sotrovimab in die Muttermilch übergeht oder nach Aufnahme der Muttermilch systemisch resorbiert wird. Die Anwendung von Sotrovimab während des Stillens kann in Betracht gezogen werden, wenn diese klinisch indiziert ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Sotrovimab auf die menschliche männliche oder weibliche Fertilität vor. Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in den Tierstudien nicht untersucht.

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

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

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit der 500-mg-Dosis von Sotrovimab wurde in einer placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 1049 nicht-hospitalisierten COVID-19-Patienten (COMET-ICE) untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Überempfindlichkeitsreaktionen (2 %) und infusionsbedingte Reaktionen (1 %). Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Anaphylaxie (0,05 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 3-18 sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten 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 ($< 1/10.000$).

Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen ^a	häufig
	Anaphylaxie	selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	infusionsbedingte Reaktionen	häufig

^awie Hautausschlag und Bronchospasmus. Pruritus kann auch als Manifestation von Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Anzeichen und Symptomen infusionsbedingter Reaktionen können Fieber, Schwierigkeiten beim Atmen, verminderte Sauerstoffsättigung, Schüttelfrost, Übelkeit, Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern), Tachykardie, Bradykardie, Brustkorbschmerz oder -beschwerden, Schwäche, Veränderungen des psychischen Zustands, Kopfschmerzen, Bronchospasmus, Hypotonie, Hypertonie, Angioödem, Rachenreizung, Hautausschlag einschließlich Urtikaria, Pruritus, Myalgie, Schwindel, Müdigkeit und Diaphoresis gehören.

Dauer der Haltbarkeit (Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate.

Verdünnte Lösung zur Infusion

Die verdünnte Lösung soll sofort verwendet werden. Wenn eine sofortige Anwendung nach der Verdünnung nicht möglich ist, kann die verdünnte Lösung ab dem Zeitpunkt der Verdünnung bis zum Abschluss der Verabreichung bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) gelagert werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Die Aufbereitung ist durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Methoden zuzubereiten.

Vorbereitung zur Verdünnung

1. Entnehmen Sie eine Durchstechflasche mit Sotrovimab aus dem Kühlschrank (2 °C - 8 °C). Lassen Sie die Durchstechflasche ca. 15 Minuten, vor Licht geschützt, Raumtemperatur erreichen.
2. Führen Sie eine Sichtprüfung der Durchstechflasche durch, um sicherzustellen, dass sie frei von Partikeln ist und keine sichtbaren Schäden aufweist. Wenn sich die Durchstechflasche

als unbrauchbar erweist, verwerfen Sie sie und beginnen Sie nochmals mit der Vorbereitung einer neuen Durchstechflasche.

3. Schwenken Sie die Durchstechflasche vor Gebrauch einige Male vorsichtig, ohne dass Luftblasen entstehen. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht und bewegen Sie sie nicht kräftig.

Anweisungen zur Verdünnung

4. Entnehmen und verwerfen Sie 8 ml aus einem Infusionsbeutel, der 50 ml oder 100 ml 0,9% ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) oder 5% ige Glucose-Injektionslösung enthält.
5. Entnehmen Sie 8 ml aus der Durchstechflasche mit Sotrovimab.
6. Injizieren Sie die 8 ml Sotrovimab über das Septum in den Infusionsbeutel.
7. Verwerfen Sie jeglichen unbenutzten Rest, der in der Durchstechflasche verblieben ist. Die Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und darf nur für einen Patienten verwendet werden.
8. Schwenken Sie den Infusionsbeutel vor der Infusion 3 bis 5 Mal vorsichtig hin und her. Drehen Sie den Infusionsbeutel nicht um. Vermeiden Sie die Bildung von Luftblasen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Trifft nicht zu.

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.

Gemäß Anhang IIB des European Public Assessment Reports (EPAR) (²EMA, 2021) ist Xevudy ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt. In Kapitel 4.2 der Fachinformation (¹GSK, 2022) wird angegeben, dass Xevudy in medizinischen Einrichtungen verabreicht wird, in denen die Patienten während und mindestens eine Stunde nach der Anwendung überwacht werden können.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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.

Im Anhang IID des EPAR (²EMA, 2021) sind folgende Bedingungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels vorgesehen:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben sind in der tabellarischen Zusammenfassung der „Risk minimisation measures“ in Part V, Kapitel V.3 des EU-Risk-Management-Plans (³GSK, 2021) beschrieben.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Sicherheitsbedenken 1 Anwendung in der Schwangerschaft	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Die Fachinformation beinhaltet in Abschnitt 4.6 <i>Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</i> und Abschnitt 5.3 <i>Präklinische Daten zur Sicherheit</i> entsprechende Informationen.</p> <p>Entsprechende Formulierungen sind in der Gebrauchsinformation in Abschnitt 2 aufgenommen.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Nebenwirkungen und das Detektieren von Signalen hinaus gehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>COVID-19 Internationales Medikamenten Schwangerschafts-Register (COVID-PR) Finaler Studienbericht – 31/12/2026</p>
Sicherheitsbedenken 2 Anwendung bei Kindern ≥ 12 bis < 18 Jahre alt	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Die Fachinformation beinhaltet in Abschnitt 4.2 <i>Dosierung und Art der Anwendung</i>, Abschnitt 5.1 <i>Pharmakodynamische Eigenschaften</i> und Abschnitt 5.2 <i>Pharmakokinetische Eigenschaften</i> entsprechende Informationen.</p> <p>Entsprechende Formulierungen sind in der Gebrauchsinformation in Abschnitt 2 aufgenommen.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Nebenwirkungen und das Detektieren von Signalen hinaus gehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Geplante Open-label-Studie (COMET-PACE), um die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit nach einer Einzeldosis von Sotrovimab in pädiatrischen Patienten mit mildem bis moderatem COVID-19 mit hohem Risiko einer Progression zu evaluieren. Finaler Studienbericht – 30/06/2024</p>

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

Trifft nicht zu.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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 Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- Annex I-III des EPAR für Xevudy, Stand April 2022
- dem EU-Risk-Management-Plan Version 1.0 für Xevudy, Stand Dezember 2021
- der Fachinformation für Xevudy, Stand April 2022

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 06.05.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023579>.

2. EMA, European Medicines Agency. Xevudy EPAR - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021 25.01.2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_en.pdf.

3. GSK, GlaxoSmithKline. Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Xevudy (Sotrovimab). 2021 16.12.2021.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Infusion, Dauer mind. 30 Minuten	Es wird empfohlen, die Lösung nach dem Verdünnen über 30 Minuten mit einem 0,2-µm-In-Line-Filter zu verabreichen.	ja
2	Überwachung nach der Anwendung, Dauer mind. 60 Minuten	Xevudy muss in medizinischen Einrichtungen verabreicht werden, in denen die Patienten während und mindestens eine Stunde nach der Anwendung überwacht werden können.	ja
3	Schwangerschaftsnachweis	Sotrovimab soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.	nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-20 basieren auf den Angaben der Fachinformation von Xevudy vom April 2022 (¹GSK, 2022).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 bei.

Überwachung nach der Anwendung, Dauer mind. 60 Minuten

Xevudy muss in medizinischen Einrichtungen verabreicht werden, in denen die Patienten während und mindestens eine Stunde nach der Anwendung überwacht werden können (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, sollen die Verabreichung unverzüglich abgebrochen und geeignete Medikamente gegeben und/oder eine Supportivtherapie eingeleitet werden. Falls eine Infusionsbedingte Reaktion auftritt, kann die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder gestoppt werden (¹GSK, 2022).

Für die Überwachung in diesem Kontext gibt es keine passende Gebührenordnungsposition (GOP) im EBM-Katalog. Als Annäherung zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Modul 3.3 wurde die GOP 01510 verwendet, die allerdings die Anforderungen der erforderlichen Überwachung nicht abdeckt. Da es sich bei den zu behandelnden Personen um COVID-19-positive und somit infektiöse Patienten handelt, muss sichergestellt werden, dass diese in einem gesonderten Bereich mit Isolationsschutz behandelt und überwacht werden. Die räumliche Trennung sowie weitere Sicherheitsmaßnahmen wie beispielsweise Schutzkleidung führen zu einem hohen Aufwand für den Leistungserbringer. Die Verordnung zur Vergütung der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern (Monoklonale-Antikörper-Verordnung - MAKV) regelt die Vergütung für vom Bund eingekaufte monoklonale Antikörper gegen COVID-19. Die Leistungserbringer erhalten für jede Anwendung bei einem mit dem Coronavirus SARS-CoV-infizierten Patienten 360 €, womit alle anfallenden Kosten abgedeckt werden können.

Um eine kostendeckende Behandlung für den Arzt gewährleisten zu können, ist eine angemessene Vergütung der Leistungserbringung erforderlich. Dies ist mit den derzeit existierenden GOPs nicht möglich, was zur Folge haben könnte, dass Xevudy nicht verordnet wird und somit potenzielle Patienten nicht von einer für sie indizierten Therapie profitieren können.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-20 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 2. Quartal 2022 geprüft (²KBV, 2022).

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

Xevudy muss gemäß Fachinformation in medizinischen Einrichtungen verabreicht werden, in denen die Patienten während und mindestens eine Stunde nach der Anwendung überwacht werden können. Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, sollen die Verabreichung unverzüglich abgebrochen und geeignete Medikamente gegeben und/oder eine Supportivtherapie eingeleitet werden. Falls eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, kann die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder gestoppt werden. Die Einschätzung erforderlicher Maßnahmen zu Überwachung und Intervention obliegt der ärztlichen Maßgabe. (¹GSK, 2022).

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 06.05.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023579>.

2. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2022 05.04.2022. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf.