

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Sotrovimab
COVID-19, ≥ 12 Jahre**

Berlin, den 05. September 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sotrovimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1404,

Auftrag: A22-56, Version 1.0, Stand: 11.08.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5784/2022-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sotrovimab_D-817.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-05-15-D-817:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/835/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	4
Bewertung der AkdÄ.....	5
Eingeschlossene Studie.....	5
Endpunkte Nutzen.....	6
Dossierbewertung des IQWiG.....	6
Mortalität.....	6
Morbidität.....	6
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	7
Bewertung der AkdÄ.....	7
Endpunkte Schaden.....	7
Dossierbewertung des IQWiG.....	7
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	7
Schwere UE.....	7
Abbruch wegen UE.....	7
Infusionsbedingte Reaktionen (UE)	7
Bewertung der AkdÄ.....	8
Subgruppen	8
Dossierbewertung des IQWiG.....	8
Bewertung der AkdÄ.....	8
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Dossierbewertung des IQWiG.....	8
Bewertung der AkdÄ.....	9
Fazit.....	9
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Sotrovimab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der an ein hochkonserviertes Epitop auf der Rezeptorbindenden Domäne des Spikeproteins von SARS-CoV-2 bindet. In vitro neutralisierte Sotrovimab das SARS-CoV-2-Wildtyp-Virus mit einer halbmaximalen effektiven Konzentration (EC50) von 100,1 ng/ml.

Sotrovimab ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer COVID-19-Krankheit indiziert, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Sotrovimab wird bewertet bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg Körpergewicht), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben. Die ZVT ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (s. Tabelle 1 Fußnoten d und e). [IQWiG Dossierbewertung, S. 11]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotrovimab

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 ^b , die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d,e}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.
c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.
d. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/ Ritonavir, Molnupiravir) wie auch nichtmedikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.
e. Seit kurzer Zeit sind die intravenös zu applizierenden Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Remdesivir zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern.

Als ZVT hat der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. In dieser sind abhängig von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibi-

otika, Remdesivir, Baricitinib, Tocilizumab, Nirmatrelvir/Ritonavir) wie auch nichtmedikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Neben den Virostatika Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir und Remdesivir sowie der Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab steht als antivirale Therapie in der Frühphase von COVID-19 bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf jetzt auch der Antikörper Sotrovimab zur Verfügung (2).

Laut der S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ (3) und der S2e-Leitlinie „SARS-CoV-2/Covid-19 Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte“ der DEGAM (4):

- kann Sotrovimab bei Patientinnen und Patienten, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, in der Frühphase der Erkrankung (≤ 5 Tage nach Symptombeginn) eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0, Empfehlung offen).
- sollten immunsupprimierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort zu erwarten ist, innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn mit Sotrovimab behandelt werden (Expertenkonsens).

Bewertung der AkdÄ

Übertragen auf die aktuelle Situation mit den vorherrschenden Virusvarianten sowie den Möglichkeiten der antiviralen Therapie (Nirmatrelvir/Ritonavir; Remdesivir), die in der entsprechenden Indikation die empfohlene Therapie der ersten Wahl darstellen, entspricht die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) in der Studie COMET-ICE eingesetzte ZVT nicht mehr in allen Punkten den aktuellen Anforderungen einer medikamentösen Therapie von COVID-19. Aus jetziger Sicht ist eine variantenspezifische Vergleichstherapie für SARS-CoV-2-Infektionen zu fordern. Der jeweilige Immunstatus und die Variantenspezifität sind individuell zu berücksichtigen.

Eingeschlossene Studie

Vom pU wurde für die Nutzenbewertung die Studie VIR-7831-5001/214367 (nachfolgend als Studie COMET-ICE bezeichnet) vorgelegt (5). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Studie (RCT) zur ambulanten Behandlung mit Sotrovimab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im frühen Stadium von COVID-19. [IQWiG Dossierbewertung, S. 12–18]

Insgesamt wurden in der Studie 1057 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Sotrovimab (N = 528) oder Placebo (N = 529) randomisiert.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache oder Tod durch jegliche Ursache bis Tag 29. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Für 338 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 358 im Kontrollarm lagen Informationen zur vorliegenden Virusvariante zu Studienbeginn und/oder während der Studie vor. Die Mehrheit war mit dem Wildtypvirus infiziert. Bei 22 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 21 % im Kontrollarm wurde eine „Variant of Concern“ (VOC) oder eine „Variant of Interest“ (VOI) nachgewiesen. Unter diesen waren die Alpha-Variante (B.1.1.7) (10,4 % im Interventionsarm vs. 8,7 % im Kontrollarm) und die Epsilon-Variante (B.1.427/B.1.429) (4,7 % im Interventionsarm vs. 6,2 % im Kontrollarm) die häufigsten. In Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen im Zeitraum der durchgeführten Studie wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen weder die Delta- noch die Omikron-Variante nachgewiesen. Gemäß Fachinformation weist Sotrovimab eine verringerte In-vitro-Neutralisationsaktivität gegen die aktuell dominierenden Omikron-Varianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 auf, die zum Zeitpunkt der aktuellen Nutzenbewertung in Deutschland zirkulieren. In der Studie COMET-ICE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind. Auf Basis der Studie COMET-ICE sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 24–25, Dossier pU, Modul 4A, S. 83]

Endpunkte Nutzen

Dossierbewertung des IQWiG

[IQWiG Dossierbewertung, S. 27–38, Tab. 13, 14]

Mortalität

Sotrovimab vs. Placebo

Gesamtüberleben:

- Tag 90: 0 vs. 4; relatives Risiko (RR) k. A.; $p = 0,047$

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.

Morbidität

Sotrovimab vs. Placebo

Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19:

- Tag 29: 1,3 vs. 4,9 %; RR 0,27 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,12–0,62); $p < 0,001$

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.

Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen von COVID-19:

- Tag 29: RR 1,00 (95 % CI 0,25–3,99); $p > 0,999$

Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.

Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache:

- Tag 29: 0 vs. 1,7 %; RR 0,05 (95 % CI < 0,01–0,90); p = 0,003

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sotrovimab vs. Placebo

- SF 12: keine verwertbaren Daten

Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund der aktuell in Deutschland dominierenden Varianten von SARS-CoV-2 (BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5), die in COMET-ICE nicht erfasst sind, und der noch nicht untersuchten Wirksamkeit bei möglichen neuen Varianten von SARS-CoV-2 fraglich.

Endpunkte Schaden

Dossierbewertung des IQWiG

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Sotrovimab vs. Placebo

- RR 0,50 (95 % CI 0,23–1,11); p = 0,084

Kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.

Schwere UE

Sotrovimab vs. Placebo

- RR 0,75 (95 % CI 0,43–1,31); p = 0,331

Kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.

Abbruch wegen UE

Keine Abbrüche wegen UE im Interventions- und Kontrollarm.

Kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.

Infusionsbedingte Reaktionen (UE)

Sotrovimab vs. Placebo

- RR 1,17 (95 % 0,40–3,47); p = 0,846

Kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu. Hieraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für UE oder vorzeitige Therapieabbrüche aufgrund von Unverträglichkeiten oder Tod durch Sotrovimab im Vergleich zu den Vergleichsarmen.

Subgruppen

Dossierbewertung des IQWiG

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:
[IQWiG Dossierbewertung, S. 37–38]

- Alter (≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Es wurden Interaktionstests durchgeführt, wenn mindestens zehn Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich für das IQWiG unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu und sieht insbesondere das Subgruppenmerkmal Alter als klinisch relevant an.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Dossierbewertung des IQWiG

In der Gesamtschau zeigen sich laut IQWiG für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, ausschließlich positive Effekte von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für den Endpunkt „Entwicklung eines schweren und/oder kritischen respiratorischen Verlauf von COVID-19“ ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 39–42]

Zusammenfassend sieht das IQWiG für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber der ZVT.

Bewertung der AkdÄ

Wie bereits oben ausgeführt bezieht sich die Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der Studie COMET-ICE ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. Patientinnen und Patienten mit der aktuell in Deutschland dominierenden Virusvariante BA.5 (95 %) (6) sind in der Studie COMET-ICE nicht vertreten.

Somit ist unklar, ob die in der vorgelegten Studie COMET-ICE beobachteten positiven Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung dominierenden Virusvarianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 infiziert sind.

In den USA ist Sotrovimab mittlerweile in keiner Region mehr zur Behandlung von COVID-19 zugelassen, da der Anteil der COVID-19-Fälle, die durch die Virusvariante BA.2 verursacht werden, über 50 % im April 2022 gestiegen war (7;8).

Die Pandemie zeigt eine hochdynamische Entwicklung hinsichtlich der SARS-CoV-2-Varianten und deren Resistenzen, sodass jede Bewertung ausschließlich zu den nachweislich in den jeweiligen RCT untersuchten spezifischen Virusvarianten getroffen werden können.

Die Aussage des Zusatznutzens kann somit ausschließlich auf die Virusvarianten beschränkt werden, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag.

In der Studie COMET-ICE sind keine antiviralen Wirkstoffe (Nirmatrelvir/Ritonavir, Remdesivir) als Begleitmedikation eingesetzt worden, obwohl dies möglich gewesen wäre. Sie haben zwar einen begrenzten Effekt, gehören aber grundsätzlich zur ZVT. Auch dies mindert zusätzlich die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie COMET-ICE auf die aktuelle pandemische Lage.

Daraus ergibt sich, dass aus COMET-ICE zwar ein Zusatznutzen für Sotrovimab für die in dieser Studie vorliegenden SARS-CoV-2-Varianten abgeleitet werden kann, der sich aber nicht auf die derzeit in Deutschland dominierende Variante BA.5 übertragen lässt.

Fazit

Bezogen auf die aktuell dominierenden Virusvarianten (BA.2, BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 (95 %) (6)) ist aus Sicht der AkdÄ für Sotrovimab bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg Körpergewicht) mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die in der Studie COMET-ICE dominierenden Virusvarianten sieht die AkdÄ für Sotrovimab einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Wirksamkeit von Sotrovimab gegen die aktuell in der Pandemie dominierenden SARS-CoV-2-Varianten empfiehlt die AkdÄ eine Neubewertung nach einem Jahr. Der pU sollte aufgefordert werden, aktuelle Daten zur klinischen Wirksamkeit von Sotrovimab vorzulegen.

Literaturverzeichnis

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformaton "Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: April 2022.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19) Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 25. August 2022). Berlin, Stand: 5. Juli 2022.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf (letzter Zugriff: 25. August 2022). AWMF-Register-Nr. 113/001 Stand: Februar 2022.
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Leitlinie: SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054I_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf (letzter Zugriff: 25. August 2022). S2e-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-054, Version 22, Stand: Februar 2022.
5. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E et al.: Early treatment for covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. N Engl J Med 2021; 385: 1941-1950.
6. Robert Koch-Institut (RKI): Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19): https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenberichte/Wochenbericht_2022-08-25.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 29. August 2022). Berlin, Stand: 25. August 2022.
7. Food and drug administration (FDA): Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (eua) of sotrovimab: <https://www.fda.gov/media/149534/download> (letzter Zugriff: 25. August 2022). Stand: März 2022.
8. Food and drug administration (FDA): FDA updates Sotrovimab emergency use authorization: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization> (letzter Zugriff: 25. August 2022). Update vom 4. Mai 2022 2022.