

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

5. September 2022

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Sotrovimab**

**(COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,  
erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)**

veröffentlicht am 15. August 2022

Vorgangsnummer 2022-05-15-D-817

**IQWiG Bericht Nr. 1404**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Sotrovimab (Xevudy®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studie
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Hospitalisierung
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität
      4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Sotrovimab (Ronapreve®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit COVID-19 ist das dritte Verfahren für ein Arzneimittel zur Behandlung von Pat., die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu etwas unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	Pat. ≥18 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt
				Pat. ≥12 bis <18 Jahre	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Behandlung von COVID-19 hat sich in den letzten Monaten auf die Verhinderung schwerer Verläufe bei vulnerablen Pat. konzentriert.
- Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. Inzwischen stehen mehrere, wirksame Arzneimittel in dieser Indikation zur Verfügung. Zuletzt hatte der G-BA Remdesivir und Casirivimab / Imdevimab in dieser Indikation bewertet.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Sotrovimab ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COV-2067. Aufgenommen wurden Pat. mit unterschiedlichen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf.
- Sotrovimab führte zu einer signifikanten Senkung der Hospitalisierungsrate und zur schnelleren Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Die Mortalität war niedrig und nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen.
- Die Verträglichkeit von Sotrovimab war gut, die Rate unerwünschter Ereignisse lag niedriger als im Placebo-Arm.
- Die Subgruppenbildung für Pat. <18 Jahren ist nicht sinnvoll, in die Zulassungsstudie wurden 6 Pat. aus dieser Altersgruppe eingeschlossen.
- Unklar ist, ob und in welchem Maße
  - es eine der Zulassungsstudie vergleichbare, klinische Wirksamkeit von Sotrovimab bei Erkrankung mit einer der neuen Varianten von SARS-CoV-2 (z. B. Omikron BA.5) gibt,
  - die Wirksamkeit von Sotrovimab durch den Status der Immunabwehr (Schutzimpfung, genesen) beeinflusst wird,
  - bestimmte Risikopersonen in stärkerem Maße von Sotrovimab profitieren könnten,
  - Sotrovimab wirksamer als die therapeutischen Alternativen sind.

In der Zulassungsstudie war Sotrovimab wirksamer als Placebo. Beim Vorherrschen der Omikron-Varianten BA.5 und BA.4 sprechen wir derzeit keine Evidenz-basierte Empfehlung für den Einsatz von Sotrovimab bei immundefizienten Pat. aus.

## 2. Einleitung

SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über 600.000.000 Personen dokumentiert, und fast über 6.500.000 Pat. sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigen für Deutschland über 32.000.000 dokumentierte COVID-19-Erkrankungen und fast 150.000 Todesfälle [2].

Ausgelöst wurde die Pandemie in Deutschland zu Beginn 2021 durch den Wildtyp von SARS-CoV-2, gefolgt von der Variante B.1.1.7 (Alpha), die im August 2021 von der Variante B.1.617.2 (Delta) verdrängt wurde. Ab Ende 2021 dominierte die Variante B.1.1.529 (Omikron) BA.1, abgelöst von der Omikron-Sublinie BA.2. Seit der 23. Kalenderwoche dominiert BA.5 in Deutschland mit über 95% der Fälle, dazu kommt ein kleiner Anteil von BA.4-Infektionen mit 2-3% [3].

Die zugelassenen Schutzimpfungen verhindern die Infektion nicht, reduzieren aber das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 70-95%. Auffrischimpfungen (Booster) können die Immunantwort verbessern und werden in Deutschland empfohlen. Immunsupprimierte Pat. haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [4]. Betroffen sind vor allem immundefiziente Pat. Diese Pat. gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 [5, 6].

## 3. Stand des Wissens

Zahlreiche Studien haben Pat. mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 identifiziert. Zu den Risikofaktoren gehören u. a. höheres Alter, Adipositas mit BMI >25 bzw. 30, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, Immunsuppression, aktive Krebserkrankung und der Status „nicht geimpft“ [7]. Das Vorliegen mehrerer Faktoren steigert dieses Risiko.

Die Fachgesellschaften empfehlen bei symptomatischer Erkrankung von Risikopersonen die frühzeitige Einleitung einer gezielten Therapie. Primäres Ziel der Therapie von COVID-19 bei Pat. mit aktiver Krebserkrankung und/oder unter immunsuppressiver Therapie ist die Verhinderung schwerer oder sogar tödlicher Verläufe. Dazu stehen folgende Arzneimittel als Monotherapie zur Verfügung (jeweils in alphabetischer Reihenfolge):

- Monoklonale Antikörper
  - o Sotrovimab i.v. oder s.c. als Einmalgabe
  - o Sotrovimab (Xevudy®), i.v. als Einmalgabe
  - o Tixagevimab / Cilgavimab (AZD7442, Evusheld™), i.m. als Einmalgabe
- Virostatika
  - o Molnupiravir (Lagevrio®), p.o. über 5 Tage
  - o Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®), p.o. über 5 Tage
  - o Remdesivir (Veklury®), i.v. über 3 Tage

Alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Placebo und nicht gegeneinander getestet. Entsprechend sind neben Unterschieden in der Wirksamkeit auch die jeweiligen Einschränkungen (Art der Applikation, Interaktion mit anderen Arzneimitteln) zu berücksichtigen [8].

Sotrovimab (IgG1κ) bindet an das Epitop der Spike-Rezeptor-Bindungsdomäne von SARS-CoV-2 und hemmt die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran hemmt. Durch einen Aminosäureaustausch in der Fc-Domäne ist die Halbwertszeit gegenüber dem natürlichen Antikörper verlängert.

llen.

Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Sotrovimab bei Pat. mit COVID-19 zur Verhinderung schwerer Verläufe sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 mit Hospitalisierung/Tod**

Studie <sup>1</sup>	Pat. <sup>2</sup>	Kon- trolle	Neue Therapie	N <sup>3</sup>	Hospitalisierung <sup>4</sup>	Mortalität <sup>5</sup>
214367 (CO-MET-ICE) [9]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Sotrovimab 500 mg (Xevudy®)  i.v. als Eimalgabe	1057  (1:1)	6 vs 1 <sup>6</sup>  p = 0,003  (NNT 20) <sup>7</sup>	<1 vs 0

<sup>1</sup> Name der klinischen Studie; <sup>2</sup> Kurzcharakteristik; <sup>3</sup> N - Anzahl Pat., Randomisierung in Klammern; <sup>4</sup> Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 29, als Rate in %; <sup>5</sup> Mortalität – Sterblichkeit bis Tag 29, als Rate in %; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; <sup>7</sup> NNT, number needed to treat, Anzahl zu behandelnder Pat., damit ein Studienendpunkt verhindert wird;

#### 4. Dossier und Bewertung von Sotrovimab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das berücksichtigt die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen der Pat.

##### 4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrischen, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie 214367 (COMET-ICE). Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Eingeschlossen wurden Pat. mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Das Patientenkollektiv setzte sich folgendermaßen zusammen:

Alter $\geq 55$ Jahre	48%
Adipositas, BMI $\geq 30$	64%
Chronische Lungenerkrankung	22%
Diabetes mellitus	21%
Chronische Nierenerkrankung	2%
Kongestive Herzinsuffizienz	<1%

Die Studie wurde von August 2020 bis April 2021 durchgeführt. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9]. Die Zahl der Pat. in der Publikation liegt etwas höher als im Dossier.

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Mortalität

Bis einschl. Tag 29 verstarben im Placebo-Arm 2 Pat. und kein Patient im Verum-Arm. Bis einschließlich Tag 90 verstarben im Placebo-Arm 4 Pat. und kein Patient im Verum-Arm.

#### 4. 3. 2. Morbidität

##### 4. 3. 2. 1. Hospitalisierung

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache war der primäre, kombinierte Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sotrovimab (Odds Ratio 0,36;  $p=0,003$ ).

##### 4. 3. 2. 2. Lebensqualität

Zur Messung der Lebensqualität wurden ein generischer Fragebogen (SF-12 Hybrid) und ein für Influenza entwickeltes Instrument (FLU-PRO Plus) eingesetzt. Im FLU-PRO Plus zeigte sich in den ersten 14 Tagen ein Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Beim Fragebogen SF-12 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Allerdings lag die Rücklaufquote der Fragebögen unter 70%. Die Auswertung ist mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial belastet.

##### 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate von unerwünschten Ereignissen lag unter Sotrovimab etwas gleich hoch wie im Placebo-Arm (**19 vs 17%**). Am häufigsten traten in beiden Gruppen Kopfschmerzen, Husten und Übelkeit auf. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war unter Sotrovimab niedriger als im Placebo-Arm (**6 vs 1%**). Einzelne Pat. im Verum-Arm hat infusionsbedingte Reaktionen im Schweregrad  $\geq 2$ .

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Vorgeschlagen wird erneut eine Subgruppenbildung, hier in eine unterschiedliche Bewertung von Pat. im Alter  $\leq 18$  vs  $>18$  Jahre. Die Anzahl der Pat.  $<18$  Jahre lag bei 6.

#### 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die einmalige Gabe von Sotrovimab führte zu einer signifikanten Reduktion schwerer Verläufe, gemessen an der Rate erforderlicher Krankenhausaufnahmen. Die Verträglichkeit von Sotrovimab ist gut, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag niedriger als im Placebo-Arm.

Im Kontext der aktuellen Pandemie-Situation sind folgende Punkte zu diskutieren:

##### Einschlusskriterien

Die Zulassungsstudie schloss Pat. ein, bei denen die Definition einer Hochrisiko-Situation diskutabel ist. Dazu gehören z. B. Diabetes mellitus unabhängig von der Beherrschung der Erkrankung, Alter  $\geq 55$  Jahre unabhängig von weiteren Risikofaktoren, BMI  $\geq 30$  ohne weitere Risikofaktoren. Wünschenswert wäre eine größere Studie, in der auch signifikante Unterschiede in den einzelnen Risikokonstellation quantifizierbar gewesen wären.

##### Wirksamkeit bei den Omikron-Varianten BA.4 und BA.5

*In vitro*-Analysen zeigen eine deutliche reduzierte Wirksamkeit von Sotrovimab bei der aktuell in Deutschland dominierenden Omikron-Varianten von SARS-CoV-2 [10], das RKI geht von einer „wahrscheinlich reduzierten Wirksamkeit“ aus [11].

### Wirksamkeit bei Pat. mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2

Daten zum Serostatus der eingeschlossenen Pat. fehlen. Da die Studie bereits im August 2020 startete, besteht eine grundsätzlich andere Ausgangsposition als jetzt im Frühherbst 2022. Vermutlich entspricht das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie nicht mehr der Versorgung in Deutschland.

### Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Studien zum Vergleich der verschiedenen, jetzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen liegen nicht vor. Insbesondere ist hier ein Vergleich mit oralen Virostatika sowie Antikörperkombinationen sinnvoll.

Die frühe Nutzenbewertung von Sotrovimab findet unter veränderten Bedingungen statt, nachdem dieser Antikörper nicht bei den derzeit vorherrschenden Virusvarianten in klinischen Studien getestet wurde.

## **6. Literatur**

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/nCoV\\_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081)
3. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-07-28.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-07-28.pdf?_blob=publicationFile)
4. Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, von Lilienfeld-Toal M: COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. Nat Rev Clin Oncol 11:1-17, 2022. DOI: [10.1038/s41571-022-00610-8](https://doi.org/10.1038/s41571-022-00610-8)
5. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patientinnen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patientinnen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@_@guideline/html/index.html)
6. Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen Eine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten. RKI Epidemiologisches Bulletin 19, 2021, 12. Mai 2021. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19\\_21.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21.pdf?_blob=publicationFile)
7. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
8. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-arzneimittel-20220209.pdf>
9. 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 385:1941-1950, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2107934](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934)
10. Touret F, Baronti C, Pastorino B et al.: In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.5. Sci Rep 12:12609, 2022. DOI: [10.1038/s41598-022-16964-z](https://doi.org/10.1038/s41598-022-16964-z)
11. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Monoklonale\\_AK.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?_blob=publicationFile)