



Zusammenfassende Dokumentation

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V): Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht:
COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre)**

Vom 2. November 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren.....	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme AstraZeneca GmbH.....	35
5.2	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	96
5.3	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	101

5.4	Stellungnahme Dr. Gregor Paul, Universitätsklinikum Augsburg	106
5.5	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	111
5.6	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH	124
5.7	Stellungnahme DGI, DGHO, AGIHO	130
D.	Anlagen	146
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	146
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	159

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Evusheld mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab wurde am 25. März 2022 in der Indikation COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre zugelassen. Am 15.06.2022 wurde Evusheld in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Das Arzneimittel Evusheld war in der Indikation COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre zu diesem Zeitpunkt gemäß § 1a CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung unter den dort genannten Voraussetzungen erstattungsfähig. Eine Nutzenbewertung wurde zunächst nicht durchgeführt, weil die Erstattungsfähigkeit bis zum 25. November 2022 befristet war und somit Unklarheit hinsichtlich des Bestehens einer Erstattungsfähigkeit zum Zeitpunkt des Beschlusses über die Nutzenbewertung bestand.

Mit Inkrafttreten der Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-VorsorgeV) am 8. April 2023 wurde

erstmalig eine längerfristige Erstattungsfähigkeit von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexposition prophylaxe gegen die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) begründet.

Der maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist in analoger Anwendung der Regelung im 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3 VerfO für die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab in dem Anwendungsgebiet „zur Präexposition prophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht“ der 8. Mai 2023 gewesen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. Mai 2023 ein Dossier für die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zum Anwendungsgebiet COVID-19, Präexposition prophylaxe, (≥ 12 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) gemäß Fachinformation

EVUSHELD wird angewendet zur Präexposition prophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):

EVUSHELD wird angewendet zur Präexposition prophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die gemäß § 2 Absatz 1 Covid-19-Vorsorgeverordnung einen Anspruch auf Versorgung mit diesem Arzneimittel haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 ist die Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab zugelassen.²
- zu 2. Im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 sind keine im Rahmen der GKV erbringbaren nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.
- zu 3. Es liegen keine G-BA-Beschlüsse im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

² Erstattungsfähigkeit von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 für einen für einen eingegrenzten Versichertenkreis (siehe auch [2.1.3](#)).

Die Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 für Personen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht erfolgt in Deutschland regelhaft nach Maßgabe der Ständigen Impfkommission des Robert-Koch Instituts (STIKO) mit zugelassenen Impfstoffen (aktive Immunisierung) und über die Einhaltung allgemein anerkannter Hygienemaßnahmen (wie z.B. Abstand einhalten, Hygiene-Maßnahmen beachten, Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen).

Zugelassene Arzneimittel zur Präexpositionsprophylaxe vor COVID-19² sind die Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab und Tixagevimab/Cilgavimab. Casirivimab/Imdevimab zeigt keine ausreichende Neutralisationsaktivität gegen die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung vorrangig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten. Casirivimab/Imdevimab zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 ist derzeit nicht in den aktuellen Empfehlungen und Leitlinien aufgenommen und zudem in Deutschland nicht in Verkehr. Es kommt derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 sind keine im Rahmen der GKV erbringbaren nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt. Es liegen keine G-BA-Beschlüsse im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 vor. Derzeit beschränken sich die Maßnahmen zur Prävention einer COVID-19-Erkrankung auf die Reduktion der Expositionswahrscheinlichkeit durch allgemein anerkannte Hygienemaßnahmen (wie z.B. Abstand einhalten, Hygiene-Maßnahmen beachten, Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen), sowie auf den Einsatz der zugelassenen SARS-CoV-2-Schutzimpfungen.

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Tixagevimab/Cilgavimab.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Zur Patientenpopulationen

Tixagevimab/Cilgavimab weist unterschiedliche Neutralisationsaktivität gegen die verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten und deren Sublinien auf. In vitro-Studien zeigen für Tixagevimab/Cilgavimab eine reduzierte oder fehlende Neutralisationsaktivität gegenüber anderen Omikron-Stämmen im Vergleich zum Wildtyp. Bei der Entscheidung über den Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 sollen Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Tixagevimab/Cilgavimab berücksichtigt werden.

Für Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 liegen keine Daten vor. Es wird auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Jugendliche ab 12 Jahren geliefert.

Auf eine Aufteilung der Patientenpopulationen wird im Rahmen des vorliegenden Beschlusses nichtsdestotrotz verzichtet, da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorgelegt wurden.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie PROVENT vor.

Bei der Studie PROVENT (Beobachtungszeitraum November 2020 – Februar 2023) handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich einer COVID-19 Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo bei zu Studienbeginn ungeimpften, erwachsenen Personen, die gemäß prädefinierten Einschlusskriterien ein erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen oder für eine SARS-CoV-2-Infektion aufweisen.

Insgesamt wurden 5254 Personen im Verhältnis 2:1 den Behandlungsarmen randomisiert zugewiesen.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird nur die Patientenpopulation berücksichtigt, für die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist.

Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), zulasten der GKV nur für Versicherte, wenn

1. bei ihnen aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an der Coronavirus-Krankheit (COVID-19) durch eine Impfung erzielt werden kann oder
2. bei ihnen Impfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 haben.

Medizinische Gründe im Sinne von Satz 1 Nummer 1 können insbesondere angeborene oder erworbene Immundefekte, Grunderkrankungen oder eine maßgebliche Beeinträchtigung der Immunantwort aufgrund einer immunsuppressiven Therapie sein.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer deshalb die Ergebnisse einer Teilpopulation vor, bei denen aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers nach den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der GKV bestehe. Er leitet die Teilpopulation anhand der nachstehenden Kriterien her:

1. Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline
2. Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline
3. Personen mit Beeinträchtigung des Immunsystems (durch Organ- oder Knochenmarkstransplantationen, primäre Immundefizienz, HIV, Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Wirkstoffen) bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für eine unzureichende Impfantwort
4. Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf

Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien umfasst die für die vorliegende Fragestellung vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation 519 (9,9 %) der 5254 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer der Studie PROVENT (Tixagevimab/Cilgavimab-Arm N = 346; Placeboarm N = 173).

Die Herleitung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation ist mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.

Für die Bestimmung der Zielpopulation, für die gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexposition prophylaxe gegen COVID-19 zulasten der GKV besteht, sind über den Verordnungstext hinaus medizinische Kriterien heranzuziehen. Insbesondere ist zu definieren, für welche Patientinnen und Patienten aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an der Coronavirus-Krankheit (COVID-19) durch eine Impfung erzielt werden kann. Die STIKO hat zu diesem Zweck für die medizinische Praxis eine „Orientierende Einordnung des Grades der Immundefizienz und serologische Kontrolle nach COVID-19-Impfung in Abhängigkeit des erwarteten Impfansprechens“ herausgegeben, in der häufige Erkrankungen bzw. häufig verwendete Therapeutika mit unterschiedlich starker immunsuppressiver Wirkung entsprechend ihrer erwartbaren Einschränkung der Impfantwort eingeordnet werden.³ Diese Kriterien erscheinen für die Herleitung der Zielpopulation geeignet und werden für die Überprüfung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation auf ihre Geeignetheit herangezogen.

Die zweite Anspruchsgrundlage begründet sich durch das Vorliegen von Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe. Diese treten insgesamt selten auf. Falls eine Kontraindikation gegen einen Impfstoff besteht, stehen in der Regel zudem alternative Präparate zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass es nur sehr selten vorkommt, dass eine Person mit den derzeit zugelassenen Impfstoffen nicht geimpft werden kann.⁴

Kriterium 1: immunsuppressive Erkrankung zu Studienbeginn

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass dieses Kriterium über die Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Immunsystems“ gemäß MedDRA operationalisiert wurde, ausgenommen wurde der High Level Group Terms „Allergische Erkrankungen“. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch keine Angaben zu den konkreten vorliegenden Grunderkrankungen und der jeweiligen Krankheitsschwere vor. Zusammengenommen lässt sich damit nicht begründen, dass bei den insgesamt 25 über dieses Kriterium eingeschlossenen Studienteilnehmer:innen, davon 6 ausschließlich über dieses Kriterium, von einer relevanten Einschränkung der Impfantwort ausgegangen werden kann.

Kriterium 2: Behandlung mit Immunsuppressiva zu Studienbeginn

Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurden über dieses Kriterium Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die als Begleitmedikation zu Studienbeginn ein Arzneimittel erhielten, das den therapeutischen Untergruppen „Antineoplastische Mittel“ (ATC2 = L01) oder „Immunsuppressiva“ (ATC2 = L04) der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation angehört. Es liegen keine Angaben zu den eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffen oder ihren Dosierungen sowie zu den zugrundeliegenden Erkrankungen vor. Die Einschränkung der Immunantwort ist jedoch gemäß den Angaben der STIKO vom Schweregrad der Erkrankung und der Dosierung der eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffe abhängig, so dass der Einsatz von Immunsuppressiva nicht

3 Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung; Stand: 23.02.2023 [online]. 2023 [letzter Zugriff: 17.10.2023]. S.15 URL:

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?_blob=publicationFile.

4 Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung; Stand: 18.08.2022 [online]. 2022 [letzter Zugriff: 17.10.2023]. S.42 URL:

<https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/33/Tabelle.html>

unter allen Umständen mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergeht. Über dieses Kriterium wurden insgesamt 163 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen, davon 9 ausschließlich über dieses Kriterium.

Kriterium 3: Beeinträchtigung des Immunsystems (durch Organ- oder Knochenmarktransplantationen, primäre Immundefizienz, humanes Immundefizienzvirus (HIV), Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Wirkstoffen) bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für eine unzureichende Impfantwort

Der Großteil der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation wurde über das 3. Kriterium „Beeinträchtigung des Immunsystems“ eingeschlossen (insgesamt 495 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, davon 324 ausschließlich über dieses Kriterium).

Der Einschluss von Patient:innen über Kriterium 3 in die Teilpopulation erfolgte gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, wenn im Case Report Form (CRF) das Vorliegen einer „Beeinträchtigung des Immunsystems durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immundefizienz, HIV-Infektion, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten“ durch die Prüferin oder den Prüfer dokumentiert wurde.

Aus den im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen geht hervor, dass bei 225 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern (43 % der vorgelegten Teilpopulation) eine HIV-Infektion bestand. Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern dies der einzige Grund für den Einschluss in die Teilpopulation über dieses war. Gemäß der Orientierungshilfe der STIKO ist bei Vorliegen einer HIV-Infektion nicht grundsätzlich von einer Beeinträchtigung des Immunsystems auszugehen, die mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergeht. Von einer relevanten Einschränkung der Impfantwort ist nur bei HIV-Patientinnen und Patienten mit ≤ 200 CD4+-Zellen und / oder nachweisbarer Viruslast auszugehen. Informationen, auf wie viele Patientinnen und Patienten dies zutrifft, liegen für die Studie PROVENT nicht vor.

Die „Beeinträchtigung des Immunsystems“ ist im CRF auch über eine Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Wirkstoffen definiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner Stellungnahme eine Liste der im Rahmen der Begleitmedikation eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffe vorgelegt, die jedoch keine Angaben zur Anzahl der betroffenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer sowie zur eingesetzten Form oder Dosierung umfasst. Der Grad der vorliegenden Immunsuppression und der erwartbaren Impfantwort lässt sich damit ebenso wenig ableiten wie die Anzahl der über dieses Kriterium ausgewählten Patientinnen und Patienten.

Insgesamt bleibt bei der vorliegenden Operationalisierung des Kriteriums „Beeinträchtigung des Immunsystems“ unklar, inwiefern die prüferlich dokumentiert Immunschwäche auch mit einer zu erwartenden relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergeht.

Kriterium 4: Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf

Über dieses Kriterium wurde Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die im CRF der Punkt „Intoleranz gegenüber Impfstoff“ durch eine Prüferin oder einen Prüfer festgestellt wurde und für die zudem mindestens ein Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf vorlag. Die Operationalisierung ist nachvollziehbar, allerdings wurden nur 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer über dieses Kriterium in die Teilpopulation aufgenommen.

Zusammenfassend ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT zur Ableitung eines Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zu den Charakteristika der in die Teilpopulation eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nicht hinreichend sind, um für diese eine erwartbare relevante Einschränkung der Impfantwort und damit die Relevanz der vorgelegten Teilpopulation für die Nutzenbewertung zu begründen.

Fazit:

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation treffen, da unklar bleibt, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Studienteilpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation entspricht. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Anwendungsgebiet: zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird nur die Patientenpopulation berücksichtigt, für die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist.

Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) zulasten der GKV, wenn durch Impfung aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 erzielt werden kann oder Impfungen aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 vorliegen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde RCT PROVENT zum Vergleich einer COVID-19 Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo vor.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation vor, bei denen nach den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der GKV bestehe.

Diese vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zu den Charakteristika der in die Teilpopulation eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nicht hinreichend sind, um für diese eine erwartbare relevante Einschränkung der Impfantwort und damit die Relevanz der vorgelegten Teilpopulation für die Nutzenbewertung zu begründen

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation treffen, da unklar bleibt, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Studienteilpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation entspricht. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Aufteilung der Patientenpopulationen ergibt sich über die Zirkulation von überwiegend Virusvarianten, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Neutralisationsaktivität aufweist. Nach aktuellen Angaben des ECDC sind derzeit 100 % der Infektionen in Europa den Omikron-Varianten zuzuordnen.⁵

Die Virusvarianten, bei denen Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Neutralisationsaktivität zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr in Deutschland.

Dementsprechend finden sich derzeit in Deutschland nur Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegen die Tixagevimab/Cilgavimab keine bzw. eine deutlich eingeschränkte Neutralisationsaktivität aufweist.

Bei der Entscheidung über den Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexposition prophylaxe von COVID-19 sollen Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Tixagevimab/Cilgavimab berücksichtigt werden.

Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 eine deutlich reduzierte bzw. keine Neutralisationsaktivität anhand von in vitro Neutralisationstests aufweist, kommt derzeit eine Präexposition prophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab regelhaft nicht in Frage.

2.3 Anforderungen and eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Evusheld (Wirkstoff: Tixagevimab/Cilgavimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_de.pdf

Für Tixagevimab/Cilgavimab wurde gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland zirkulierenden Omikron-Virusvarianten eine deutlich reduzierte (BA.1, BA.4, BA.5) bzw. nicht vorhandene (BQ.1/BQ.1.1, BA.4.6, BF.7. XBB) Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2023).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte,

⁵ Country overview report: week 39 2023;

https://covid19-country-overviews.ecdc.europa.eu/variants_of_concern.html

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tixagevimab/ Cilgavimab	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Es wurde die in der Fachinformation empfohlene Dosis als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tixagevimab/ Cilgavimab	150 mg / 150 mg	150 mg / 150 mg	1 x 150 mg / 1 x 150 mg	1	1 x 150 mg / 1 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tixagevimab/ Cilgavimab 150 mg/150 mg	1 ILO	2 496,80 €	2,00 €	238,80 €	2 256,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tixagevimab/Cilgavimab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet

zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung

ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD) 150 mg + 150 mg Injektionslösung, August 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. September 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 8. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. Mai 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. August 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 25. September 2023 statt.

Mit Schreiben vom 26. September 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Oktober 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Oktober 2023 17. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	2. November 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	------------------	--

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre)

Vom 2. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 10.11.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab gemäß dem Beschluss vom 20. April 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Tixagevimab/Cilgavimab

Beschluss vom: 2. November 2023

In Kraft getreten am: 2. November 2023

BAnz AT 27.11.2023 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. März 2022):

EVUSHELD wird angewendet zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):

EVUSHELD wird angewendet zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die gemäß § 2 Absatz 1 Covid-19-Vorsorgeverordnung einen Anspruch auf Versorgung mit diesem Arzneimittel haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-42) und dem Addendum (A23-96) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	nicht bewertbar
Morbidität	n. b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	nicht bewertbar
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Neutralisationsaktivität aufweist

0 Patientinnen und Patienten²

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Neutralisationsaktivität aufweist

0 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Evusheld (Wirkstoff: Tixagevimab/Cilgavimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juli 2023):

² Die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab ist unter den aktuell zirkulierenden Sublinien der Omikron-Virusvariante stark reduziert bis nicht mehr vorhanden. (ECDC, Country overview report: week 39 2023: https://covid19-country-overviews.ecdc.europa.eu/variants_of_concern.html)

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_de.pdf

Für Tixagevimab/Cilgavimab wurde gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland zirkulierenden Omikron-Virusvarianten eine deutlich reduzierte (BA.1, BA.4, BA.5) bzw. nicht vorhandene (BQ.1/BQ.1.1, BA.4.6, BF.7.XBB) Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tixagevimab/Cilgavimab	2 256,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tixagevimab/Cilgavimab eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. November 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 27. November 2023

BAnz AT 27.11.2023 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?3>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. Mai 2023 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 13. Oktober 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, \geq



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, \geq 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tixagevimab/Cilgavimab
- **Handelsname:** Evusheld
- **Therapeutisches Gebiet:** Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-05-15-D-944)

Modul 1

(PDF 361,44 kB)

Modul 2

(PDF 452,27 kB)

Modul 3A

(PDF 1,20 MB)

Modul 4A

(PDF 2,33 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 3,38 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,83 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)

EVUSHELD wird angewendet zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/958/>

15.08.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tixagevimab/Cilgavimab:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: September 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 600,48 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 125,74 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2023
 - Mündliche Anhörung: 25.09.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.09.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tixagevimab/Cilgavimab - 2023-05-15-D-944*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.09.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.09.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.10.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. September 2023 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	05.09.2023
Roche Pharma AG	18.08.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	29.08.2023
Dr. Gregor Paul; Universitätsklinikum Augsburg	04.09.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2023
Pfizer Pharma GmbH	05.09.2023
DGI, DGHO, AGIHO	06.09.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Fr. Dr. Büchner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Jah	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Dang	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Henning	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Simang	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Gregor Paul; Universitätsklinikum Augsburg						
Hr. Dr. Paul	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Domrös-Zoungrana	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Rajaeen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Hr. Prof. Dr. Wendtner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	05.09.2023
Stellungnahme zu	Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.08.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®) Stellung (Projekt: A23-42, IQWiG-Berichte – Nr. 1611) (1).</p> <p>AstraZeneca ist als zuständiger pharmazeutischer Unternehmer (pU) für das Arzneimittel EVUSHELD® direkt betroffen.</p> <p>Tixagevimab/Cilgavimab ist eine Kombination zweier humaner monoklonaler Antikörper (mAb), gewonnen aus B-Zellen rekonvaleszenter Patient:innen nach einer SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2)-Infektion, welche zielgerichtet an zwei nicht-überlappende Epitope des SARS-CoV-2 S-Proteins binden und somit den viralen Eintritt in die Wirtszelle effektiv unterbinden (2-4). Diese Antikörper wurden so verändert, dass sie deutlich länger als gewöhnliche Antikörper im Blut verbleiben und somit nach einmaliger Injektion auch über viele Monate eine schützende Wirksamkeit entfalten können. Laut den Angaben in der amtlichen Fachinformation wird die Schutzdauer nach einmaliger Anwendung, basierend auf den Daten der Studie PROVENT, auf mindestens 6 Monate geschätzt (5).</p> <p>Die Zulassung im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) erfolgte bereits am 25.03.2022. Als Arzneimittel zur Präexposition prophylaxe war die dauerhafte Erstattungsfähigkeit von Tixagevimab/Cilgavimab im Sinne des § 35a SGB V zunächst nicht gegeben. Am 08.04.2023 trat die Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexposition prophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) in Kraft, die die langfristige Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln zur Präexposition prophylaxe gegen COVID-19 regelt (6). Gemäß § 2 Absatz 1 der COVID-19-Vorsorgeverordnung sind vom Anspruch auf Erstattung einer Präexposition prophylaxe Patient:innen umfasst, bei denen</p> <ul style="list-style-type: none">• aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann, sowie• Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind (6). <p>Für die vorliegende Stellungnahme sowie das zugrundeliegende Dossier vom 08.05.2023 stellt diese Population daher die nutzenbewertungsrelevante Population dar.</p> <p>Die COVID-19-Pandemie ist eine der folgenreichsten Pandemien der vergangenen 100 Jahre. So verstarben seit deren Ausbruch alleine in Deutschland bislang über 175.000 Personen im Zusammenhang mit</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer SARS-CoV-2-Infektion (7). Zwar hat sich seit Auftreten der Omikron-Variante und dem Erreichen einer vergleichsweise hohen Impfquote die Pathogenität des dominierenden SARS-CoV-2 deutlich abgeschwächt, es kommt jedoch auch heute immer noch zu Todesfällen im Zusammenhang mit COVID-19. Alleine im August dieses Jahres betrug die Zahl der mit COVID-19 assoziierten Todesfälle 261 Personen (7). Für die nähere Zukunft ist aufgrund der jahreszeitlichen Dynamik im Infektionsgeschehen sowie dem Auftreten von neuen Varianten oder Sublinien mit weiter ausgeprägterer Immunflucht, auch immer wieder mit einem stärkeren Anstieg der Infektionszahlen und damit auch mit einer deutlichen Zunahme der Todesfälle zu rechnen.</p> <p>Die nutzenbewertungsrelevante Population gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung ist dabei ganz besonders dem Risiko eines schweren und potenziell lebensbedrohlichen Verlaufs der Erkrankung ausgesetzt. Für Patient:innen mit Risikofaktoren für ein Impfversagen stellt eine aktive Immunisierung allein keine ausreichende prophylaktische Maßnahme dar. Neben den allgemeinen Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe bleibt diesen Patient:innen somit nur die Präexpositionsprophylaxe in Form einer passiven Immunisierung, um einem potenziell schweren COVID-19-Verlauf vorzubeugen. Eine erfolgreiche Präexpositionsprophylaxe stellt für Patient:innen, wie sie durch die COVID-19-Vorsorgeverordnung abgebildet wird, die einzige Möglichkeit dar, sich effektiv vor einer Erkrankung zu schützen, die lebensbedrohlich verlaufen kann, die oft mit hohem therapeutischem Aufwand verbunden ist und die im Falle eines schweren Verlaufs mit äußerst belastender Symptomatik einhergeht.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet war EVUSHELD® der erste monoklonale Antikörper (mAb), bzw. die erste und einzige monoklonale Antikörperkombination, die in die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) aufgenommen wurde (8). Eine Empfehlung zur Präexposition prophylaxe wurde dabei für Patient:innen mit einem vergleichsweise breiten Spektrum an Erkrankungen ausgesprochen, die erwartbar mit einer Immundefizienz einhergehen (siehe (8)). Aufgrund der Dynamik im Auftreten neuer Virusvarianten und der damit einhergehenden Veränderungen in der Wirksamkeit verfügbarer Impf- und Wirkstoffe wurden die Empfehlungen der STIKO zwischenzeitlich mehrfach aktualisiert, auch bezüglich des Einsatzes einer Präexposition prophylaxe. Vor dem Hintergrund der aktuell dominierenden SARS-CoV-Varianten führt die STIKO in der diesbezüglich neuesten Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung aus, dass die Präexposition prophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab in begründeten Einzelfällen nach wie vor als eine mögliche Ergänzung zu den übrigen Präventivmaßnahmen erachtet wird (9, 10). Laut der Kommission ist das primäre Ziel des Einsatzes einer Präexposition prophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab weiterhin, schwere Infektionsverläufe, Hospitalisierungen, Tod und Langzeitfolgen durch COVID-19 bei Personen mit schwerer Immundefizienz und einer erwartbar relevanten Einschränkung der Impfantwort zu verhindern bzw. zu reduzieren.</p> <p>Zur Nutzenbewertung wird die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie PROVENT</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>herangezogen. Die Studienmedikation umfasste 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab oder Placebo. Die Patient:innen wurden zulassungskonform behandelt, und die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich mit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „beobachtendes Abwarten“. Alle Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit wurden adäquat operationalisiert und korrekt erhoben. Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wird als gering eingestuft.</p> <p>In die Studie PROVENT wurden erwachsene Patient:innen mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen und/oder erhöhtem Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen. Aus der Gesamtpopulation der Studie PROVENT wurde im Rahmen der Erstellung des Dossiers vom 08.05.2023 eine deutlich eingegrenzte Teilpopulation extrahiert (Population gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung [VO-Population]), die im vorliegenden Anwendungsgebiet als nutzenbewertungsrelevant angesehen wird (siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten Punkt 1). Diese Population entspricht den Kriterien der oben genannten COVID-19-Vorsorgeverordnung und beinhaltet Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Impfung erzielt werden kann, sowie solche Patient:innen, bei denen eine Impfung kontraindiziert ist und die Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die VO-Population ergaben sich dabei zu den relevanten Wirksamkeitsendpunkten ausschließlich patientenrelevante Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab. So wurde durch Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab das Risiko einer COVID-19-Erkrankung nach 183 Tagen um 83% und nach 366 Tagen um 46% reduziert. Somit kann die potenziell lebensbedrohliche COVID-19-Erkrankung bei einem großen Anteil derjenigen Patient:innen, die daran erkranken würden, nachhaltig vermieden werden.</p> <p>Zusätzlich zeigte sich unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab auch eine deutlich geringere Symptomlast der Erkrankung in denjenigen Fällen, wo diese nicht vermieden werden konnte. So berichteten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich weniger Patient:innen der VO-Population die für COVID-19 typischen Symptome wie Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Husten, Muskelschmerzen, körperliche Schmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, verstopfte Nase oder Appetitlosigkeit.</p> <p>Gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ ergaben sich dabei keine patientenrelevanten Unterschiede in der Nutzendimension Sicherheit.</p> <p>Insgesamt zeigte die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab für eine besonders vulnerable Patientenpopulation, wie sie die VO-Population der PROVENT-Studie abbildet, eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT. Daraus resultiert für die Präexpositionsprophylaxe der VO-Population mit</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zur zVT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Im Folgenden nimmt AstraZeneca zu den folgenden spezifischen Aspekten der IQWiG-Dossierbewertung (1) Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Nicht-Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Teilpopulation (VO-Population) der Studie PROVENT zur Nutzenbewertung2. Benennung von Casirivimab/Imdevimab als möglicher Kombinationspartner von Tixagevimab/Cilgavimab	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>I.15 S. 24 Z. 21 ff</p> <p>I.15- I.16 S. 24- 25 Z. 32 ff</p>	<p>1. Nicht-Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Teilpopulation (VO-Population) der Studie PROVENT zur Nutzenbewertung</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU bildet aus der Gesamtpopulation der Studie PROVENT eine Teilpopulation derjenigen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, bei denen nach den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der GKV besteht. Diese Teilpopulation ist nicht relevant für die vorliegenden Bewertung. Dies wird im Folgenden begründet.“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„Der pU operationalisiert diese Population anhand folgender Kriterien:</i></p> <p><i>1) Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline</i></p> <p><i>2) Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.16 S.25 Z. 21 ff	<p><i>3) Personen mit Beeinträchtigung des Immunsystems (durch Organ- oder Knochenmarkstransplantationen, primäre Immundefizienz, HIV, Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Wirkstoffen) bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für eine unzureichende Impfantwort</i></p> <p><i>4) Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf“</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>„Die Kriterien des pU zur Bildung der Teilpopulation entsprechen im Wesentlichen den Kriterien für ein Risiko für ein vermindertes Impfansprechen des RKI und sind grundsätzlich geeignet, die in der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 beschriebene Population zu selektieren. Insgesamt macht der pU jedoch unzureichende Angaben zu den Charakteristika, die diese Kriterien abbilden.</i></p> <p><i>Zum 1. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulation – Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung – geht aus den Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer hervor, dass bei ca. 5 % der Personen der Teilpopulation eine immunsuppressive Grunderkrankung vorlag. Es liegen jedoch keine Angaben zu den</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.17 S.26 Z.12 ff	<p><i>tatsächlich vorliegenden Grunderkrankungen und der Krankheitsschwere vor. Für das 2. Kriterium des pU – Behandlung mit Immunsuppressiva – geht hervor, dass ca. 31 % der Teilpopulation eine Therapie mit immunsuppressiven Wirkstoffen erhielten. Auch hier macht der pU keine Angaben zu den eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffen oder ihren Dosierungen sowie zu den zugrundeliegenden Erkrankungen.“</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>„Das 3. Kriterium – Beeinträchtigung des Immunsystems bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für eine unzureichende Impfantwort – überlappt sich mit den ersten beiden Kriterien. Das Vorliegen einer Beeinträchtigung des Immunsystems und / oder des erhöhten Risikos für eine unzureichende Impfantwort wurden im Case Report Form mit folgenden Kriterien definiert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Alter (≥ 60 Jahre)</i> ▪ <i>Adipositas (BMI ≥ 30)</i> ▪ <i>Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung</i> 	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.18 S.27 Z.4 ff	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Immunschwäche durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immungeschwächten Zustand, humanes Immundefizienzvirus (HIV), Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten</i> <p><i>Bis auf die Immunschwäche entsprechen die Kriterien nicht der Definition des RKI und sind nicht geeignet eine relevante Immunschwäche oder ein erhöhtes Risiko für eine relevante Einschränkung der Immunantwort zu definieren.“</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>„Entsprechend dem 4. Kriterium umfasst die Teilpopulation auch Personen mit einer Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfungen und gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf. Der pU macht keine Angaben dazu wie viele Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in der Teilpopulation dies betrifft.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet (1) ist zu entnehmen, dass das IQWiG davon ausgeht, dass die im zugrundeliegenden Dossier verwendeten Kriterien zur Bildung der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation denjenigen Kriterien entsprechen, die gemäß RKI Patient:innen mit einem Risiko für ein vermindertes Impfansprechen abbilden (9). Diese Kriterien sind demnach grundsätzlich geeignet, die in der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 beschriebene Population zu selektieren. Die Kritik des IQWiG bezog sich lediglich auf die unzureichenden Angaben zu den Charakteristika, die diese Kriterien abbilden.</p> <p>Grundsätzlich ist im Zusammenhang mit den IQWiG-Kritikpunkten zu berücksichtigen, dass eine klare Abgrenzung von Patient:innen, die nach aktiver Immunisierung keinen ausreichenden Schutz gegenüber COVID-19 aufbauen können, anhand fester Kriterien nicht vollumfänglich möglich ist. In der Praxis (Versorgungskontext) ist eine solche Abgrenzung in der Regel eine ärztliche Ermessensentscheidung, die auf einer Vielzahl einzelner Kriterien beruht. Neben in Einzelfällen vorliegenden deutlichen, leicht</p>	<p>Die Herleitung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation ist mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Für die Bestimmung der Zielpopulation, für die gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 zulasten der GKV besteht, sind über den Verordnungstext hinaus medizinische Kriterien heranzuziehen. Insbesondere ist zu definieren, für welche Patientinnen und Patienten aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an der Coronavirus-Krankheit (COVID-19) durch eine Impfung erzielt werden kann. Die STIKO hat zu diesem Zweck für die medizinische Praxis eine „Orientierende Einordnung des Grades der Immundefizienz und serologische Kontrolle nach COVID-19-Impfung in Abhängigkeit des erwarteten Impfansprechens“ herausgegeben, in der häufige Erkrankungen bzw. häufig verwendete Therapeutika mit unterschiedlich starker immunsuppressiver Wirkung entsprechend ihrer erwartbaren Einschränkung der Impfantwort eingeordnet werden.¹ Diese</p>

¹ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung; Stand: 23.02.2023 [online]. 2023 [letzter Zugriff: 17.10.2023]. S.15
 URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?_blob=publicationFile.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abgrenzbaren Kriterien spielt in der Mehrzahl der Fälle das patientenindividuelle klinische Gesamtbild eine entscheidende Rolle. Auch in der COVID-19-Vorsorgeverordnung, welche die für diese Nutzenbewertung relevante Population beschreibt, wird diesem Umstand Rechnung getragen und entsprechend keine detaillierten Kriterien aufgeführt.</p> <p>Die patientenindividuelle klinische Beurteilung berücksichtigt die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante und die für die Nutzenbewertung ausschlaggebende Vorsorgeverordnung (Kriterien siehe oben) (6). Die STIKO gibt in ihren Empfehlungen zwar beispielhafte ergänzende Therapievorschläge, jedoch ermöglichen diese weder vollumfassende bzw. detaillierte Abgrenzungen nach dem Grad der immunsuppressiven Erkrankung noch nach den jeweiligen immunsuppressiven Wirkstoffen und Dosierungen (9). Sie gibt zusätzlich an, dass der Grad der Immundefizienz abhängig von patientenindividuellen Faktoren sei (9). Zudem sind die STIKO-Empfehlungen nachrangig für die Festlegung der nutzenbewertungsrelevanten Population. In den Empfehlungen der STIKO werden lediglich folgende Patientengruppen für eine</p>	<p>Kriterien erscheinen für die Herleitung der Zielpopulation geeignet und werden für die Überprüfung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation auf ihre Geeignetheit herangezogen.</p> <p>Die zweite Anspruchsgrundlage begründet sich durch das Vorliegen von Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe. Diese treten insgesamt selten auf. Falls eine Kontraindikation gegen einen Impfstoff besteht, stehen in der Regel zudem alternative Preparate zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass es nur sehr selten vorkommt, dass eine Person mit den derzeit zugelassenen Impfstoffen nicht geimpft werden kann.²</p>

² Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung; Stand: 18.08.2022 [online]. 2022 [letzter Zugriff: 17.10.2023]. S.42
 URL: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/33/Tabelle.html>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab in Betracht gezogen:</p> <p>Personen</p> <ul style="list-style-type: none">• nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution• unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist• unter Chimeric Antigen Receptor (CAR-)T-Zell-Therapie• unter starker Immunsuppression, z. B. nach Transplantation eines soliden Organs oder unter laufender Chemotherapie• mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen. <p>Es fehlen insgesamt klar operationalisierbare Kriterien, anhand derer eine Bewertung des Grades der Immundefizienz allgemeingültig vorgenommen werden kann. Die Einschätzung, ob eine Präexpositionsprophylaxe im Einzelfall sinnvoll ist, sollte daher immer patientenindividuell und auf Basis einer ärztlichen Beurteilung unter Berücksichtigung der vollständigen Anamnese und Untersuchungsbefunde der Patient:innen erfolgen. Zum einen können die Schweregrade der zugrundeliegenden Erkrankungen sehr heterogen und dynamisch sein und/oder es können weitere</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Komorbiditäten hinzukommen, die erst in der Gesamtschau eine relevante Beeinträchtigung der Immunkompetenz nach sich ziehen. Analog dazu sind auch die Auswirkungen von Therapien auf die Immunkompetenz der Patient:innen individuell und ergeben sich abschließend erst in der Gesamtschau mit den anderen verabreichten Therapien und/oder den Grunderkrankungen.</p> <p>Weitere Einflussgrößen, die Auswirkungen auf die patientenindividuelle Antwort auf eine aktive Immunisierung haben können, sind auch die jeweils eingesetzten Impfstoffe, u.a. im Kontext der jeweils dominierenden Varianten bzw. Sublinien des SARS-CoV-2. So ist davon auszugehen, dass beim Einsatz von Impfstoffen, die noch nicht an neue Varianten angepasst sind, die Antwort des Immunsystems nicht ausreichend ist, um einen adäquaten Schutz gegen einen schweren Verlauf zu gewährleisten (11). Auch der Zeitpunkt der zurückliegenden Impfungen spielt eine Rolle, da der Titer der zirkulierenden Antikörper gegen das SARS-CoV-2 nach einem bestimmten Zeitraum wieder zu sinken beginnt (12). Zudem spielt die patientenindividuelle Situation zum Zeitpunkt der Impfungen dahingehend eine Rolle, wie stark das Immunsystem zu diesen Zeitpunkten aufgrund der Erkrankung und/oder der Therapie eingeschränkt war.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Möglichkeit des Ausbildens einer adäquaten Immunantwort auf aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2 kein statisches Kriterium ist, sondern diese Eigenschaft der Dynamik des Krankheits- und/oder Therapieprozesses sowie der jeweils dominierenden Varianten oder Sublinien unterliegt. Selbst wenn man das Vorliegen einer Serokonversion, also das Bilden SARS-CoV-2-spezifischer Antikörper im Serum infolge der Impfung, immer patientenindividuell überprüfen würde, gibt es kein evidenzbasiertes allgemein gültiges serologisches Schutzkorrelat, da auch dieses u. a. von den eingesetzten Impfstoffen und den dominierenden Varianten abhängig ist. Zudem spielt bei der Immunreaktion gegen SARS-CoV-2 neben dem Antikörpertiter auch die T-Zell-Antwort eine wichtige Rolle, welche unter Patient:innen mit Immundefizienz eingeschränkt ist. Diese Aspekte unterstreichen die Relevanz einer patientenindividuellen ärztlichen Einschätzung zur Abgrenzung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber einer Abgrenzung nur auf Basis starrer detaillierter Kriterien.</p> <p>Im Folgenden wird auf die Einschätzung des IQWiG eingegangen, dass die für die Nutzenbewertung aus der Gesamtpopulation der Studie PROVENT selektierte VO-Population die Population gemäß der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorsorgeverordnung und damit die nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation im Anwendungsgebiet nicht adäquat abbilde.</p> <p>Das IQWiG nennt in diesem Zusammenhang korrekt die vier Kriterien (I-IV), anhand derer die VO-Population aus der Gesamtpopulation der Studie PROVENT selektiert wurde:</p> <p>I Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline</p> <p>Bei Patient:innen, welche aufgrund des Kriteriums „Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline“ in die VO-Population eingeschlossen wurden, wurde bei der Anamnese zu Studienbeginn eine immunsuppressive Erkrankung vermerkt. Dies wurde über die MedDRA-Systemorganklasse “Erkrankungen des Immunsystems“ operationalisiert. Ausgenommen davon waren jedoch Patient:innen, deren Erkrankung des Immunsystems alleine auf Basis des High Level Group Terms „Allergische Erkrankungen“ erfasst wurde, da aufgrund einer allergischen Erkrankung alleine nicht von einer relevanten Beeinträchtigung des Immunsystems ausgegangen werden kann.</p> <p>Im Zusammenhang mit dieser Operationalisierung wird darauf hingewiesen, dass die dabei berücksichtigten Erkrankungen nicht das</p>	<p><i>Kriterium 1: immunsuppressive Erkrankung zu Studienbeginn</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass dieses Kriterium über die Systemorganklasse (SOC) “Erkrankungen des Immunsystems“ gemäß MedDRA operationalisiert wurde, ausgenommen wurde der High Level Group Terms „Allergische Erkrankungen“. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch keine Angaben zu den konkreten vorliegenden Grunderkrankungen und der jeweiligen Krankheitsschwere vor. Zusammengenommen lässt sich damit nicht begründen, dass bei den insgesamt 25 über dieses Kriterium eingeschlossenen Studienteilnehmer:innen, davon 6 ausschließlich über dieses Kriterium, von einer relevanten Einschränkung der Impfantwort ausgegangen werden kann.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ganze Spektrum relevanter immunsuppressiver Grunderkrankungen abbilden. So wurde der überwiegende Teil der Patient:innen der VO-Population über das Kriterium III selektiert (siehe Abbildung 2), welches eine Vielzahl weiterer immunsuppressiver Erkrankungen berücksichtigt. Aufgrund der Spezifität der im Rahmen dieser Operationalisierung berücksichtigten Erkrankungen ist für diejenigen Patient:innen, die über das Kriterium I in die VO-Population aufgenommen wurden, von „angeborene(n) oder erworbene(n) Immundefekte(n) und Grunderkrankungen“ im Sinne der COVID-19-Vorsorgeverordnung auszugehen (6).</p> <p>Bezugnehmend auf den Kritikpunkt des IQWiG, dass die dem Einschluss in die VO-Population zugrundeliegenden Patientencharakteristika im zugehörigen Nutzendossier nicht ausreichend dargelegt seien, wird auf Tabelle 1 - Tabelle 5 verwiesen. Diese beinhalten weiterführende Informationen zu den Charakteristika der für die VO-Population dokumentierten immunsuppressiven Grunderkrankungen und immunsuppressiven Therapien sowie Informationen zu zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf.</p> <p>Insgesamt traf dieses Kriterium auf 25 Patient:innen der Gesamtpopulation der Studie PROVENT zu (siehe Abbildung 2).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;">II Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline</p> <p>Dieses Kriterium umfasst Patient:innen, welche vor und zu Baseline mit mindestens einem Medikament mit immunsuppressiver Wirkung behandelt wurden. Patient:innen wurden aufgrund dieses Kriteriums in die VO-Population eingeschlossen, wenn als Begleitmedikation zu Baseline ein Präparat vermerkt war, das den therapeutischen Untergruppen „Antineoplastische Mittel“ (ATC2 = L01) oder „Immunsuppressiva“ (ATC2 = L04) der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation angehört. Vertreter beider Gruppen von Arzneimitteln gehen mit einer relevanten Beeinträchtigung des Immunsystems einher. Die Einnahme solcher Wirkstoffe stellt somit nach Auffassung von AstraZeneca „eine maßgebliche Beeinträchtigung der Immunantwort aufgrund einer immunsuppressiven Therapie“ im Sinne der COVID-19-Vorsorgeverordnung dar (6).</p> <p>Wie oben wird an dieser Stelle auf Tabelle 1 - Tabelle 5 verwiesen, die weiterführende Informationen zu den Charakteristika der für die VO-Population dokumentierten immunsuppressiven Grunderkrankungen und immunsuppressiven Therapien sowie</p>	<p><i>Kriterium 2: Behandlung mit Immunsuppressiva zu Studienbeginn</i></p> <p>Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurden über dieses Kriterium Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die als Begleitmedikation zu Studienbeginn ein Arzneimittel erhielten, das den therapeutischen Untergruppen „Antineoplastische Mittel“ (ATC2 = L01) oder „Immunsuppressiva“ (ATC2 = L04) der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation angehört. Es liegen keine Angaben zu den eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffen oder ihren Dosierungen sowie zu den zugrundeliegenden Erkrankungen vor. Die Einschränkung der Immunantwort ist jedoch gemäß den Angaben der STIKO vom Schweregrad der Erkrankung und der Dosierung der eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffe abhängig, so dass der Einsatz von Immunsuppressiva nicht unter allen Umständen mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergeht. Über dieses Kriterium wurden insgesamt 163 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen, davon 9 ausschließlich über dieses Kriterium.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Informationen zu zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf beinhalten.</p> <p>Insgesamt traf dieses Kriterium auf 163 Patient:innen der Gesamtpopulation der Studie PROVENT zu (siehe Abbildung 2).</p> <p>III Patient:innen mit Beeinträchtigung des Immunsystems (durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immundefizienz, HIV-Infektion, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten)</p> <p>Dieses Kriterium basiert auf einer Abfrage im Rahmen des Case Report Form (CRF) (siehe Abbildung 1).</p>	<p><i>Kriterium 3: Beeinträchtigung des Immunsystems (durch Organ- oder Knochenmark-transplantationen, primäre Immundefizienz, humanes Immundefizienzvirus (HIV), Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Wirkstoffen) bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für eine unzureichende Impfantwort</i></p> <p>Der Großteil der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation wurde über das 3. Kriterium „Beeinträchtigung des Immunsystems“ eingeschlossen (insgesamt 495 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, davon 324 ausschließlich über dieses Kriterium).</p> <p>Der Einschluss von Patient:innen über Kriterium 3 in die Teilpopulation erfolgte gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, wenn im Case Report Form (CRF) das Vorliegen einer „Beeinträchtigung des Immunsystems durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immundefizienz, HIV-Infektion, Verwendung von Kortikosteroiden</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <div data-bbox="293 544 1178 1177" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>D8850C00002_Version 6.0_24JUN2022: Masterdashboard_ATD Project Name: D8850C00002 Folder: Screening Form: COVID Risk Assessment Generated On: 24 Jun 2022 12:37:42</p> <p>Is the subject at increased risk for inadequate response to active immunization? Yes <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/></p> <p>Elderly, ie, ≥ 60 years old _____ 2</p> <p>Obese, ie, BMI ≥ 30 _____ 3</p> <p>Congestive heart failure _____ 4</p> <p>Chronic Obstructive Pulmonary Disease _____ 5</p> <p>Chronic Kidney Disease _____ 6</p> <p>Chronic Liver Disease _____ 7</p> <p>Immunocompromised state from solid organ transplant, blood or bone marrow transplant, immune deficiencies, HIV, use of corticosteroids, or use of other immunosuppressive medicines _____ 8</p> <p>Intolerant of vaccine. Defined as previous history of severe adverse event or serious adverse event after doing with any approved vaccine. _____ 9</p> <p>Is the subject at increased risk for SARS-CoV-2 infection? Yes <input type="checkbox"/> 10 No <input type="checkbox"/></p> </div> <p>Abbildung 1 Abfrage zum Vorliegen einer Beeinträchtigung des Immunsystems im Rahmen des CRF (gezeigt ist ein Ausschnitt)</p> <p>Der Einschluss von Patient:innen über Kriterium III in die VO-Population erfolgte nur, wenn im CRF das Vorliegen einer</p>	<p>oder anderen immunsuppressiven Medikamenten“ durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Aus den im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen geht hervor, dass bei 225 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern (43 % der vorgelegten Teilpopulation) eine HIV-Infektion bestand. Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern dies der einzige Grund für den Einschluss in die Teilpopulation über dieses war. Gemäß der Orientierungshilfe der STIKO ist bei Vorliegen einer HIV-Infektion nicht grundsätzlich von einer Beeinträchtigung des Immunsystems auszugehen, die mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergeht. Von einer relevanten Einschränkung der Impfantwort ist nur bei HIV-Patientinnen und Patienten mit ≤ 200 CD4+-Zellen und / oder nachweisbarer Viruslast auszugehen. Informationen, auf wie viele Patientinnen und Patienten dies zutraf, liegen für die Studie PROVENT nicht vor.</p> <p>Die „Beeinträchtigung des Immunsystems“ ist im CRF auch über eine Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Wirkstoffen definiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner Stellungnahme eine Liste der im Rahmen der Begleitmedikation eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffe vorgelegt, die jedoch keine Angaben zur Anzahl der betroffenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer sowie zur</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Beeinträchtigung des Immunsystems durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immundefizienz, HIV-Infektion, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten“ entsprechend der Frage 8 in Abbildung 1 durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt dokumentiert wurde. Der Einschluss über dieses Kriterium geschah somit durch einen expliziten prüfärztlichen Befund und unter ganzheitlicher Berücksichtigung der vorliegenden patientenindividuellen Informationen. In seiner Nutzenbewertung gibt das IQWiG auf I.17 (S.26) an, dass es die so erfasste Immunschwäche für geeignet hält, eine relevante Einschränkung der Immunantwort zu definieren (1). Die weiteren begründenden Ursachen eines „erhöhten Risikos für eine unzureichende Impfantwort“ aus der übergeordneten Frage des CRF (siehe Abbildung 1), darunter ein höheres Alter (≥ 60 Jahre), Adipositas oder das Vorhandensein chronischer Erkrankungen (Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung und chronische Lebererkrankung), spielten für den Einschluss in die VO-Population ausdrücklich keine Rolle.</p> <p>Wie oben wird an dieser Stelle auf Tabelle 1 - Tabelle 5 verwiesen, die weiterführende Informationen zu den Charakteristika der für die VO-</p>	<p>eingesetzten Form oder Dosierung umfasst. Der Grad der vorliegenden Immunsuppression und der erwartbaren Impfantwort lässt sich damit ebenso wenig ableiten wie die Anzahl der über dieses Kriterium ausgewählten Patientinnen und Patienten.</p> <p>Insgesamt bleibt bei der vorliegenden Operationalisierung des Kriteriums „Beeinträchtigung des Immunsystems“ unklar, inwiefern die prüfärztlich dokumentiert Immunschwäche auch mit einer zu erwartenden relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergeht.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Population dokumentierten immunsuppressiven Grunderkrankungen und immunsuppressiven Therapien sowie Informationen zu zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf beinhalten.</p> <p>Insgesamt traf das Kriterium III auf 495 Patient:innen der Gesamtpopulation der Studie PROVENT zu (siehe Abbildung 2). Dass über das Kriterium III am meisten Patient:innen eingeschlossen wurden, ist insofern erwartbar, als dieses Kriterium ein vollständigeres Bild zum Gesundheitszustand der Patient:innen liefert als die übrigen Kriterien und eine Beeinträchtigung des Immunsystems explizit abgefragt wurde. Zum einen können dabei alle anamnestisch vorliegenden Informationen und Untersuchungsbefunde vollumfassend berücksichtigt werden. Zum anderen basiert das Kriterium auf einer ganzheitlichen prüfärztlichen Einschätzung und verbindet damit explizit den Befund einer relevanten Grunderkrankung mit dem Vorliegen einer Immundefizienz.</p> <p>IV Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf</p>	<p><i>Kriterium 4: Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf</i></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Über Kriterium IV wurden Patient:innen in die VO-Population eingeschlossen, für die sowohl im CRF der Punkt „Intoleranz gegenüber Impfstoff“ entsprechend der Frage 9 in Abbildung 1 durch eine Prüfer:in festgestellt wurde und für die zudem mindestens ein Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf vorlag. Zu diesen Risikofaktoren gehören z. B. Merkmale wie Alter ≥ 60 Jahre, Body-Mass-Index $>30 \text{ kg/m}^2$ und chronische Erkrankungen (eine vollständige Aufstellung der aufgetretenen Risikofaktoren findet sich in Tabelle 21 des Studienberichts der Studie PROVENT).</p> <p>Die Kombination beider Kriterien entspricht somit einer „Kontraindikation“ gegenüber „Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2“ bei gleichzeitig „erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)“ gemäß der Vorsorgeverordnung (6). Insgesamt traf dieses Kriterium auf 10 Patient:innen der Gesamtpopulation der Studie PROVENT zu (siehe Abbildung 2).</p> <p><u>Überblick zur Selektion der VO-Population:</u></p>	<p>Über dieses Kriterium wurde Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die im CRF der Punkt „Intoleranz gegenüber Impfstoff“ durch eine Prüfer:in festgestellt wurde und für die zudem mindestens ein Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf vorlag. Die Operationalisierung ist nachvollziehbar, allerdings wurden nur 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer über dieses Kriterium in die Teilpopulation aufgenommen.</p>

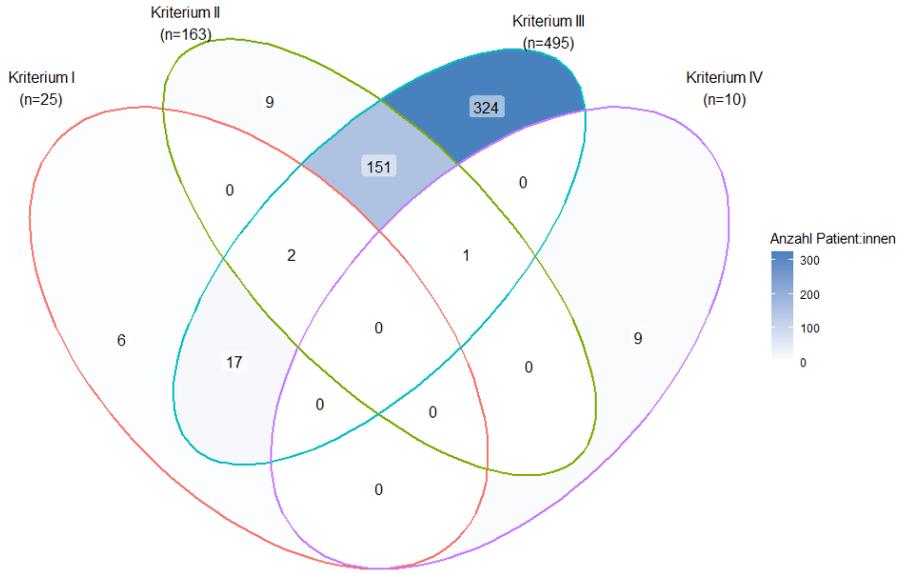
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In die Studie PROVENT wurden gemäß Studienprotokoll Patient:innen eingeschlossen, die ein erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf aktive Immunisierung und/oder ein erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion aufweisen. Die gesamte so eingeschlossene Studienpopulation der Studie PROVENT umfasste 5.197 Patient:innen. Nach den Kriterien gemäß dem Studienprotokoll wurden dabei im Studienbericht zunächst 74,8% der Studienpopulation (entsprechend 3.886 Patient:innen) als Patient:innen mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf aktive Immunisierung ausgewiesen. Um den Kriterien der Vorsorgeverordnung in den Analysen für das Dossier vom 08.05.2023 Rechnung zu tragen, wurde die nutzenbewertungsrelevante Population jedoch weiter eingeschränkt und post-hoc die oben beschriebene VO-Population für die Analysen selektiert. Dies hatte eine deutliche Reduktion um über 90% im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie PROVENT zur Folge. Insgesamt umfasst die VO-Population noch 519 Patient:innen:</p> <p>Um als Patient:in in die nutzenbewertungsrelevante VO-Population eingeschlossen zu werden, musste mindestens eines der zuvor genannten Kriterien erfüllt sein. Die meisten Patient:innen wurden</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

hierbei aufgrund von Kriterium III (Immungeschwächter Zustand) in die VO-Population eingeschlossen. Lediglich 24 Patient:innen (4,6%) wurden aufgrund eines der Kriterien I, II oder IV zusätzlich in die VO-Population eingeschlossen (siehe Abbildung 2).



Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 2: Anzahl und Verteilung der Patient:innen, die aufgrund der Kriterien I-IV in die VO-Population (N=519) eingeschlossen wurden</p> <p><u>Ergänzende Informationen zu den in der VO-Population abgebildeten Krankheitscharakteristika:</u></p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung zum vorliegenden Anwendungsgebiet an, dass Angaben zu vorliegenden Grunderkrankungen und den eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffen für die VO-Population nur unzureichend dargestellt würden (1).</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurden zur Übersicht die folgenden „Erkrankungsgruppen“ definiert, zu welchen weiterführende Informationen zu den darin abgebildeten Patient:innen berichtet werden:</p> <p>Erkrankungsgruppe</p> <ul style="list-style-type: none">• HIV-Infektion• Autoimmunerkrankungen	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• andere Immundefizienzen• Infektionskrankheiten (ausgenommen HIV-Infektion)• maligne Neoplasien <p>Aus den dargestellten Informationen wird zum einem ersichtlich, welche Kriterien (I-IV, siehe oben) für die Patient:innen einer Erkrankungsgruppe jeweils ausschlaggebend für den Einschluss in die VO-Population waren, zum anderen wird der Anteil an Patient:innen mit immunsuppressiver Therapie sowie der Anteil an Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf berichtet. Zudem werden die zur Definition einer Erkrankungsgruppe jeweils herangezogenen Grunderkrankungen dargestellt. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass viele Patient:innen der VO-Population aufgrund mehrerer vorliegender relevanter Grunderkrankungen nicht nur einer Erkrankungsgruppe zugeordnet wurden. Dieser Umstand ist auch Ausdruck einer insgesamt hohen bzw. multifaktoriellen Krankheitslast in der VO-Population.</p> <p>Zudem sei nochmals darauf hingewiesen, dass das alleinige Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf keinerlei Funktion für Einschluss von Patient:innen in die VO-Population hatte.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Der Anteil an Patient:innen mit Risikofaktoren wird im Folgenden nur dargestellt, um den allgemeinen Gesundheitszustand der Patient:innen der VO-Population ganzheitlicher bewerten zu können.</p> <p>Tabelle 1: Ergänzende Informationen zu den Patient:innen der Erkrankungsgruppe HIV-Infektion</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kriterium</th> <th>AZD7442 N = 159</th> <th>Placebo N = 66</th> <th>Gesamt N = 225</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">VO-Selektionskriterien^a</td> </tr> <tr> <td>Kriterium I</td> <td>2 (1,3%)</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>2 (0,9%)</td> </tr> <tr> <td>Kriterium II</td> <td>5 (3,1%)</td> <td>1 (1,5%)</td> <td>6 (2,7%)</td> </tr> <tr> <td>Kriterium III</td> <td>159 (100,0%)</td> <td>66 (100,0%)</td> <td>225 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td>Kriterium IV</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> </tbody> </table>	Kriterium	AZD7442 N = 159	Placebo N = 66	Gesamt N = 225	VO-Selektionskriterien^a				Kriterium I	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)	Kriterium II	5 (3,1%)	1 (1,5%)	6 (2,7%)	Kriterium III	159 (100,0%)	66 (100,0%)	225 (100,0%)	Kriterium IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Kriterium	AZD7442 N = 159	Placebo N = 66	Gesamt N = 225																							
VO-Selektionskriterien^a																										
Kriterium I	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)																							
Kriterium II	5 (3,1%)	1 (1,5%)	6 (2,7%)																							
Kriterium III	159 (100,0%)	66 (100,0%)	225 (100,0%)																							
Kriterium IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)																							

Immunsuppressive Wirkstoffe^b			
Behandlung mit immunsuppressiven Wirkstoffen	12 (7,5%)	6 (9,1%)	18 (8,0%)
Zusätzl. Risikofaktoren für schweren COVID-19-Verlauf			
Mind. ein zusätzlicher Risikofaktor	82 (51,6%)	34 (51,5%)	116 (51,6%)
Mind. zwei zusätzliche Risikofaktoren	30 (18,9%)	16 (24,2%)	46 (20,4%)
Alter (≥ 60 Jahre)	47 (29,6%)	19 (28,8%)	66 (29,3%)
Adipositas (BMI ≥ 30)	33 (20,8%)	11 (16,7%)	44 (19,6%)
Herzinsuffizienz	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	5 (3,1%)	4 (6,1%)	9 (4,0%)
Chronische Nierenerkrankung	13 (8,2%)	6 (9,1%)	19 (8,4%)
Chronische Lebererkrankung	20 (12,6%)	13 (19,7%)	33 (14,7%)
a: Kriterium I: Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline; Kriterium II: Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline; Kriterium III: Patient:innen mit Beeinträchtigung des			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Immunsystems; Kriterium IV: Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf. b: Eine Liste aller immunsuppressiven Wirkstoffe findet sich in Anhang 1 zur Stellungnahme. Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; HIV: Human Immunodeficiency Virus; VO-Population: Population gemäß Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexposition prophylaxe gegen COVID-19. Im Rahmen der Erkrankungsgruppe HIV-Infektion wurden folgende Grunderkrankungen berücksichtigt: Erworbenes Immundefizienzsyndrom; HIV Infektion; HIV-Test positiv.</p> <p>Alle 225 Patient:innen der Erkrankungsgruppe HIV-Infektion (siehe Tabelle 1) wurden mindestens über das Kriterium III in die VO-Population eingeschlossen. Der Einschluss dieser Patient:innen erfolgte dabei über eine ganzheitliche prüfärztliche Bewertung ihrer Immunkompetenz vor dem Hintergrund ihrer HIV-Infektion. Mehr als die Hälfte der Patient:innen (51,6%) hatte zusätzlich mindestens einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf. Die Ergebnisse waren über die Behandlungsgruppen balanciert.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>Tabelle 2: Ergänzende Informationen zu den Patient:innen der Erkrankungsgruppe Autoimmunerkrankungen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kriterium</th> <th>AZD7442 N = 106</th> <th>Placebo N = 53</th> <th>Gesamt N = 159</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">VO-Selektionskriterien^a</td> </tr> <tr> <td>Kriterium I</td> <td>9 (8,5%)</td> <td>2 (3,8%)</td> <td>11 (6,9%)</td> </tr> <tr> <td>Kriterium II</td> <td>62 (58,5%)</td> <td>36 (67,9%)</td> <td>98 (61,6%)</td> </tr> <tr> <td>Kriterium III</td> <td>96 (90,6%)</td> <td>52 (98,1%)</td> <td>148 (93,1%)</td> </tr> <tr> <td>Kriterium IV</td> <td>4 (3,8%)</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>4 (2,5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Immunsuppressive Wirkstoffe^b</td> </tr> </tbody> </table>	Kriterium	AZD7442 N = 106	Placebo N = 53	Gesamt N = 159	VO-Selektionskriterien^a				Kriterium I	9 (8,5%)	2 (3,8%)	11 (6,9%)	Kriterium II	62 (58,5%)	36 (67,9%)	98 (61,6%)	Kriterium III	96 (90,6%)	52 (98,1%)	148 (93,1%)	Kriterium IV	4 (3,8%)	0 (0,0%)	4 (2,5%)	Immunsuppressive Wirkstoffe^b				
Kriterium	AZD7442 N = 106	Placebo N = 53	Gesamt N = 159																											
VO-Selektionskriterien^a																														
Kriterium I	9 (8,5%)	2 (3,8%)	11 (6,9%)																											
Kriterium II	62 (58,5%)	36 (67,9%)	98 (61,6%)																											
Kriterium III	96 (90,6%)	52 (98,1%)	148 (93,1%)																											
Kriterium IV	4 (3,8%)	0 (0,0%)	4 (2,5%)																											
Immunsuppressive Wirkstoffe^b																														

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung mit immunsuppressiven Wirkstoffen	77 (72,6%)	40 (75,5%)	117 (73,6%)
	Zusätzl. Risikofaktoren für schweren COVID-19-Verlauf			
	Mind. ein zusätzlicher Risikofaktor	86 (81,1%)	37 (69,8%)	123 (77,4%)
	Mind. zwei zusätzliche Risikofaktoren	44 (41,5%)	17 (32,1%)	61 (38,4%)
	Alter (≥ 60 Jahre)	53 (50,0%)	23 (43,4%)	76 (47,8%)
	Adipositas (BMI ≥ 30)	55 (51,9%)	19 (35,8%)	74 (46,5%)
	Herzinsuffizienz	5 (4,7%)	2 (3,8%)	7 (4,4%)
	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	10 (9,4%)	3 (5,7%)	13 (8,2%)

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chronische Nierenerkrankung	13 (12,3%)	4 (7,5%)	17 (10,7%)
	Chronische Lebererkrankung	9 (8,5%)	6 (11,3%)	15 (9,4%)

<p>a: Kriterium I: Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline; Kriterium II: Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline; Kriterium III: Patient:innen mit Beeinträchtigung des Immunsystems; Kriterium IV: Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf.</p> <p>b: Eine Liste aller immunsuppressiver Wirkstoffe findet sich in Anhang 1 zur Stellungnahme.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; VO-Population: Population gemäß Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19.</p> <p>Im Rahmen der Erkrankungsgruppe Autoimmunerkrankungen wurden folgende Grunderkrankungen berücksichtigt:</p> <p>Addisonische Krankheit; Arthritis; Autoimmune Arthritis; Autoimmune Hepatitis; Autoimmunerkrankung; Basedow-Krankheit; Entzündliche Darmerkrankung; Fibromyalgie; Granulomatose mit Polyangiitis; Guillain-Barré-Syndrom; Hämolytische Anämie; Immunthyreoiditis; Colitis ulcerosa; Lupus erythematodes integumentalis; Lupusnephritis; Morbus Crohn; Multiple Sklerose; Polyarthritis; Psoriatische Arthropathie; Rheumatoide Arthritis; Sarkoidose; Sarkoidose der Leber; Sjogren Syndrom; Sklerodermie; Spondylitis ankylosans; Systemischer Lupus erythematodes; Vaskulitis.</p>	
<p>Der Erkrankungsgruppe Autoimmunerkrankungen (siehe Tabelle 2) gehörten insgesamt 159 Patient:innen an. Eine Mehrheit von 73,6% der Patient:innen dieser Erkrankungsgruppe erhielt zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in die Studie PROVENT ein immunsupprimierendes Medikament. Dementsprechend wurden auch viele Patient:innen der Erkrankungsgruppe Autoimmunerkrankungen über Kriterium II in die VO-Population eingeschlossen (61,6%). 77,4% der Patient:innen</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																								
<p>dieser Erkrankungsgruppe hatten zusätzlich mindestens einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf. Die Ergebnisse waren über die Behandlungsgruppen balanciert.</p> <p>Tabelle 3: Ergänzende Informationen zu den Patient:innen der Erkrankungsgruppe andere Immundefizienzen</p> <table border="1" data-bbox="291 833 1182 1369"> <thead> <tr> <th>Kriterium</th> <th>AZD7442 N = 37</th> <th>Placebo N = 26</th> <th>Gesamt N = 63</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">VO-Selektionskriterien^a</td> </tr> <tr> <td>Kriterium I</td> <td>11 (29,7%)</td> <td>6 (23,1%)</td> <td>17 (27,0%)</td> </tr> <tr> <td>Kriterium II</td> <td>19 (51,4%)</td> <td>12 (46,2%)</td> <td>31 (49,2%)</td> </tr> <tr> <td>Kriterium III</td> <td>36 (97,3%)</td> <td>26 (100,0%)</td> <td>62 (98,4%)</td> </tr> <tr> <td>Kriterium IV</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> </tbody> </table>			Kriterium	AZD7442 N = 37	Placebo N = 26	Gesamt N = 63	VO-Selektionskriterien^a				Kriterium I	11 (29,7%)	6 (23,1%)	17 (27,0%)	Kriterium II	19 (51,4%)	12 (46,2%)	31 (49,2%)	Kriterium III	36 (97,3%)	26 (100,0%)	62 (98,4%)	Kriterium IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kriterium	AZD7442 N = 37	Placebo N = 26	Gesamt N = 63																							
VO-Selektionskriterien^a																										
Kriterium I	11 (29,7%)	6 (23,1%)	17 (27,0%)																							
Kriterium II	19 (51,4%)	12 (46,2%)	31 (49,2%)																							
Kriterium III	36 (97,3%)	26 (100,0%)	62 (98,4%)																							
Kriterium IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)																							

Immunsuppressive Wirkstoffe^b			
Behandlung mit immunsuppressiven Wirkstoffen	22 (59,5%)	15 (57,7%)	37 (58,7%)
Zusätzl. Risikofaktoren für schweren COVID-19-Verlauf			
Mind. ein zusätzlicher Risikofaktor	31 (83,8%)	24 (92,3%)	55 (87,3%)
Mind. zwei zusätzliche Risikofaktoren	15 (40,5%)	19 (73,1%)	34 (54,0%)
Alter (≥ 60 Jahre)	14 (37,8%)	17 (65,4%)	31 (49,2%)
Adipositas (BMI ≥ 30)	12 (32,4%)	10 (38,5%)	22 (34,9%)
Herzinsuffizienz	1 (2,7%)	2 (7,7%)	3 (4,8%)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	0 (0,0%)	4 (15,4%)	4 (6,3%)
Chronische Nierenerkrankung	18 (48,6%)	15 (57,7%)	33 (52,4%)
Chronische Lebererkrankung	3 (8,1%)	7 (26,9%)	10 (15,9%)
a: Kriterium I: Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline; Kriterium II: Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline; Kriterium III: Patient:innen mit Beeinträchtigung des			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Immunsystems; Kriterium IV: Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf.</p> <p>b: Eine Liste aller immunsuppressiver Wirkstoffe findet sich in Anhang 1 zur Stellungnahme.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; VO-Population: Population gemäß Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19.</p> <p>Im Rahmen der Erkrankungsgruppe andere Immundefizienzen wurden folgende Grunderkrankungen berücksichtigt: Chronische Allograft-Nephropathie; Erkrankung des Immunsystems; Hypergammaglobulinämie benigne monoklonal; Hypogammaglobulinämie; Hyposplenismus; Hämodialyse; Immundefekt; Immunmangel allgemein variabel; Knochenmarkstransplantation; Lebertransplantation; Leberzirrhose; Nierentransplantation; Primäres Immundefektsyndrom; Sekundärer Immunmangel; Selektiver IgG-Subklassenmangel; Selektiver Polysaccharid-Antikörpermangel; Solides Organtransplantat; Terminale Nierenerkrankung; Transplantationskomplikation.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Der Erkrankungsgruppe andere Immundefizienzen (siehe Tabelle 3) gehörten insgesamt 63 Patient:innen an. Eine Mehrheit von 58,7% der Patient:innen dieser Erkrankungsgruppe erhielt zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in die Studie PROVENT ein immunsupprimierendes Medikament. Der Großteil (98,4%) wurde mindestens über das Kriterium III in die VO-Population eingeschlossen. 87,3% der Patient:innen dieser Erkrankungsgruppe hatten zusätzlich mindestens einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf. Die Ergebnisse waren über die Behandlungsgruppen balanciert.</p> <p>Tabelle 4: Ergänzende Informationen zu den Patient:innen der Erkrankungsgruppe Infektionskrankheiten (ausgenommen HIV-Infektion)</p> <table border="1" data-bbox="291 1125 1182 1372"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 1125 645 1220">Kriterium</th> <th data-bbox="645 1125 824 1220">AZD7442 N = 18</th> <th data-bbox="824 1125 1003 1220">Placebo N = 16</th> <th data-bbox="1003 1125 1182 1220">Gesamt N = 34</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="291 1220 1182 1276">VO-Selektionskriterien^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1276 645 1372">Kriterium I</td> <td data-bbox="645 1276 824 1372">0 (0,0%)</td> <td data-bbox="824 1276 1003 1372">0 (0,0%)</td> <td data-bbox="1003 1276 1182 1372">0 (0,0%)</td> </tr> </tbody> </table>	Kriterium	AZD7442 N = 18	Placebo N = 16	Gesamt N = 34	VO-Selektionskriterien^a				Kriterium I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Kriterium	AZD7442 N = 18	Placebo N = 16	Gesamt N = 34											
VO-Selektionskriterien^a														
Kriterium I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)											

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kriterium II	2 (11,1%)	6 (37,5%)	8 (23,5%)
	Kriterium III	18 (100,0%)	16 (100,0%)	34 (100,0%)
	Kriterium IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Immunsuppressive Wirkstoffe^b			
	Behandlung mit immunsuppressiven Wirkstoffen	4 (22,2%)	7 (43,8%)	11 (32,4%)
	Zusätzl. Risikofaktoren für schweren COVID-19-Verlauf			
	Mind. ein zusätzlicher Risikofaktor	15 (83,3%)	15 (93,8%)	30 (88,2%)
	Mind. zwei zusätzliche Risikofaktoren	8 (44,4%)	9 (56,3%)	17 (50,0%)
	Alter (≥ 60 Jahre)	8 (44,4%)	6 (37,5%)	14 (41,2%)

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Adipositas (BMI ≥ 30)	4 (22,2%)	3 (18,8%)	7 (20,6%)	
	Herzinsuffizienz	2 (11,1%)	0 (0,0%)	2 (5,9%)	
	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1 (5,6%)	1 (6,3%)	2 (5,9%)	
	Chronische Nierenerkrankung	1 (5,6%)	4 (25,0%)	5 (14,7%)	
	Chronische Lebererkrankung	12 (66,7%)	13 (81,3%)	25 (73,5%)	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Kriterium I: Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline; Kriterium II: Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline; Kriterium III: Patient:innen mit Beeinträchtigung des Immunsystems; Kriterium IV: Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf.</p> <p>b: Eine Liste aller immunsuppressiver Wirkstoffe findet sich in Anhang 1 zur Stellungnahme.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; HIV: Human Immunodeficiency Virus; VO-Population: Population gemäß Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19.</p> <p>Im Rahmen der Erkrankungsgruppe Infektionskrankheiten (ausgenommen HIV-Infektion) wurden folgende Grunderkrankungen berücksichtigt: Chronische Hepatitis B; Hepatitis B; Hepatitis B Antikörper positiv; Hepatitis C; Hepatitis C Antikörper; Hepatitis D; Hepatitis E; Herpes zoster; Latente Tuberkulose; Osteomyelitis; Progressive multifokale Leukoenzephalopathie; Tuberkulose; Virushepatitis.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Der Erkrankungsgruppe Infektionskrankheiten (ausgenommen HIV-Infektion) (siehe Tabelle 4) gehörten insgesamt 34 Patient:innen an. 32,4% der Patient:innen dieser Erkrankungsgruppe erhielten zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in die Studie PROVENT ein immunsupprimierendes Medikament. Alle Patient:innen wurden mindestens über das Kriterium III in die VO-Population eingeschlossen. 88,2% der Patient:innen dieser Erkrankungsgruppe hatten zusätzlich mindestens einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf. Die Ergebnisse waren über die Behandlungsgruppen balanciert.</p> <p>Tabelle 5: Ergänzende Informationen zu den Patient:innen der Erkrankungsgruppe maligne Neoplasien</p> <table border="1" data-bbox="291 1085 1182 1332"> <thead> <tr> <th>Kriterium</th> <th>AZD7442 N = 59</th> <th>Placebo N = 29</th> <th>Gesamt N = 88</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">VO-Selektionskriterien^a</td> </tr> <tr> <td>Kriterium I</td> <td>4 (6,8%)</td> <td>3 (10,3%)</td> <td>7 (8,0%)</td> </tr> </tbody> </table>	Kriterium	AZD7442 N = 59	Placebo N = 29	Gesamt N = 88	VO-Selektionskriterien^a				Kriterium I	4 (6,8%)	3 (10,3%)	7 (8,0%)	<p>Zusammenfassend ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT zur Ableitung eines Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zu den Charakteristika der in die Teilpopulation eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nicht hinreichend sind, um für diese eine erwartbare relevante Einschränkung der Impfantwort und damit die Relevanz der vorgelegten Teilpopulation für die Nutzenbewertung zu begründen.</p> <p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen</p>
Kriterium	AZD7442 N = 59	Placebo N = 29	Gesamt N = 88											
VO-Selektionskriterien^a														
Kriterium I	4 (6,8%)	3 (10,3%)	7 (8,0%)											

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	Kriterium II	19 (32,2%)	10 (34,5%)	29 (33,0%)
	Kriterium III	56 (94,9%)	28 (96,6%)	84 (95,5%)
	Kriterium IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Immunsuppressive Wirkstoffe^b			
	Behandlung mit immunsuppressiven Wirkstoffen	29 (49,2%)	15 (51,7%)	44 (50,0%)
	Zusätzl. Risikofaktoren für schweren COVID-19-Verlauf			
	Mind. ein zusätzlicher Risikofaktor	42 (71,2%)	25 (86,2%)	67 (76,1%)
	Mind. zwei zusätzliche Risikofaktoren	26 (44,1%)	10 (34,5%)	36 (40,9%)
	Alter (≥ 60 Jahre)	39 (66,1%)	18 (62,1%)	57 (64,8%)
	Vergleichstherapie in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation treffen, da unklar bleibt, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Studienteilpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation entspricht. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Adipositas (BMI ≥ 30)	21 (35,6%)	13 (44,8%)	34 (38,6%)	
	Herzinsuffizienz	2 (3,4%)	1 (3,4%)	3 (3,4%)	
	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	6 (10,2%)	2 (6,9%)	8 (9,1%)	
	Chronische Nierenerkrankung	6 (10,2%)	5 (17,2%)	11 (12,5%)	
	Chronische Lebererkrankung	5 (8,5%)	2 (6,9%)	7 (8,0%)	
	<p>a: Kriterium I: Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline; Kriterium II: Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline; Kriterium III: Patient:innen mit Beeinträchtigung des Immunsystems; Kriterium IV: Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf.</p> <p>b: Eine Liste aller immunsuppressiver Wirkstoffe findet sich in Anhang 1 zur Stellungnahme.</p>				

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; VO-Population: Population gemäß Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19.</p> <p>Im Rahmen der Erkrankungsgruppe Maligne Neoplasien wurden folgende Grunderkrankungen berücksichtigt: Analkarzinom; Basalzellkarzinom; Bowen Krankheit; Brustkrebs; Bösartiges Melanom; Chronische lymphatische Leukämie; Chronische myeloische Leukämie; Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; Endometriumkarzinom; Essentielle Thrombozythämie; Follikuläres Lymphom; Gebärmutterkrebs; Hautkrebs; Hepatozelluläres Karzinom; Intraduktale proliferative Brustläsion; Kaposi-Sarkom; Leukämie; Lymphom; Metastatische Neubildung; Monoklonale Gammopathie; Morbus Hodgkin; Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; Nierenkrebs; Non-Hodgkin-Lymphom; Onkologische Komplikation; Ovarialkrebs; Plasmazellmyelom; Plattenepithelkarzinom; Plattenepithelkarzinom der Haut; Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle; Polycythaemia vera; Prostatakarzinom; Schilddrüsenkrebs; Tumor des Gastrointestinalstromas; Vulvakarzinom; Waldenströms Makroglobulinämie; Zervixkarzinom.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Erkrankungsgruppe maligne Neoplasien (siehe Tabelle 5) gehörten insgesamt 88 Patient:innen an. Die Hälfte der Patient:innen dieser Erkrankungsgruppe erhielt zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in die Studie PROVENT ein immunsupprimierendes Medikament. Der Großteil (95,5%) wurde mindestens über das Kriterium III in die VO-Population eingeschlossen. 76,1% der Patient:innen dieser Erkrankungsgruppe hatte zusätzlich mindestens einen unabhängigen weiteren Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf. Die Ergebnisse waren über die Behandlungsgruppen balanciert.</p> <p>Insgesamt zeigt sich, dass die VO-Population ein schwer erkranktes Patientenkollektiv abbildet. Viele der Patient:innen weisen mehrere Erkrankungen und/oder Therapien auf, die mit einer relevanten Beeinträchtigung des Immunsystems einhergehen. Zudem besitzen die meisten Patient:innen Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf. Diesen Patient:innen fehlt damit nach aktiver Immunisierung ggf. nicht nur ein potenziell wirkungsvoller Immunschutz, sondern diese weisen auch unabhängig von ihrer Immundefizienz ein zusätzlich erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf auf. Das gilt sowohl für die gesamte VO-Population als auch innerhalb der Behandlungsgruppen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Selektion der VO-Population aus der Gesamtpopulation der Studie PROVENT erfolgte nach relevanten und medizinisch sachgerechten Kriterien. Dabei wurden Patient:innen in die VO-Population eingeschlossen, für die entweder eine immunsuppressive Erkrankung und/oder Therapie zu Baseline dokumentiert wurde, für die seitens einer prüfärztlichen Einschätzung eine relevante Immunschwäche durch eine Erkrankung und/oder Therapie bestand und/oder die eine Intoleranz gegenüber SARS-CoV-2-Impfstoffen und einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf aufwies.</p> <p>Die VO-Population bildet demnach die nutzenbewertungsrelevante Population ab, für die nach den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 besteht.</p> <p>Die im Dossier vom 08.05.2023 dargestellten Ergebnisse auf Basis der VO-Population sind demnach als geeignete Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>heranzuziehen. Zudem kann die Studie PROVENT für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da die Selektionskriterien und weiteren Risikofaktoren der VO-Population über die Behandlungsgruppen balanciert sind und damit aussagekräftige Evidenz liefern.</p> <p>Dabei ergibt sich für die Patient:innen unter der Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab eine deutliche Reduktion des Risikos innerhalb von 183 Tagen (Risikoreduktion 83%, Relatives Risiko (RR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,17 [0,05; 0,66]; p=0,010) bzw. 366 Tagen (Risikoreduktion 46%, RR [95%KI]: 0,54 [0,29; 0,99]; p=0,047) an COVID-19 zu erkranken. Somit kann die potenziell lebensbedrohliche COVID-19-Erkrankung bei einem großen Anteil derjenigen Patient:innen, die daran erkranken würden, nachhaltig vermieden werden. Dies ist insbesondere für besonders vulnerable Patient:innen, wie sie die VO-Population abbildet, von großer Patientenrelevanz. Für diese Patient:innen mit Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen stellt eine aktive Immunisierung allein keine ausreichende prophylaktische Maßnahme dar.</p> <p>Zusätzlich zeigt sich unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab auch eine deutliche Reduktion der für</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>COVID-19 typischen Beschwerden wie Kurzatmigkeit (RR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,29]; p<0,001), Schüttelfrost (RR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,34]; p<0,001), Husten (RR [95%-KI]: 0,26 [0,07; 0,93]; p=0,038), Muskelschmerzen (RR [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,37]; p<0,001), körperliche Schmerzen (RR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,84]; p=0,031), Kopfschmerzen (RR [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,46]; p=0,002), Halsschmerzen (RR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,75]; p=0,025) oder verstopfte Nase (RR [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,42]; p=0,003). Es zeigten sich keine patientenrelevanten Nachteile in der Sicherheit und Verträglichkeit.</p> <p>Insgesamt zeigte die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab für die VO-Population der Studie PROVENT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT. Daraus resultiert in der VO-Population für die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zur zVT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</p> <p><u>Position des G BA:</u></p> <p><i>„Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexposition prophylaxe von COVID-19 eingesetzt werden können:</i></p> <p><i>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexposition prophylaxe von COVID-19</i></p> <p><i>- Casirivimab/ Imdevimab (Ronapreve)“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA hat mit der Nutzenbewertung des IQWiG am 15. August 2023 einen Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V für Tixagevimab/Cilgavimab</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel. [...]</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Anwendungsgebiet Präexposition prophylaxe von COVID-19 veröffentlicht. Als Kombinationstherapie benennt der G-BA Casirivimab/Imdevimab. Nach Auffassung von AstraZeneca widerspricht die Benennung von Casirivimab/Imdevimab als Kombinationstherapie zu Tixagevimab/Cilgavimab den gesetzlichen Anforderungen gem. § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V:</p> <p>Allgemeine Anmerkungen</p> <p>Zu den allgemeinen Aspekten der Kombinationsbenennung siehe Stellungnahme der AstraZeneca GmbH zur Benennung von Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in bereits gefassten Beschlüssen (13).</p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass der Wortlaut, der Sinn und Zweck, sowie insbesondere die zulassungsrechtliche Betrachtung der Kombinationsbenennung nach §§ 35a Abs. 3 S. 4, 130e SGB V die Notwendigkeit einer konkreten Benennung einer Kombinationsgabe im Sinne eines „Erlaubnismodells“ naheliegender erscheinen lässt. Die Zulassung gem. Ziffer 4.1 der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels muss damit die Kombination der Wirkstoffe begründen</p>	<p>Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p><u>Kombinationspartner</u></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. selbst veranlassen.³ Das Vorgehen des G-BA, auch sog. „<i>unbestimmte Kombinationen</i>“ auszuweisen, steht der Intention des Gesetzgebers und den Voraussetzungen gemäß § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V zuwider. Insbesondere kann das alleinige Nicht-Vorliegen von Ausschlussgründen gemäß den Fachinformationen für die benannten Arzneimittel im Umkehrschluss keine Legitimation für eine vermutete Kombinationsgabe sein.</p> <p>Kombinationen, die allein aufgrund der ärztlichen Praxis zustande kommen, sind damit vom Kombinationsabschlag nicht umfasst. Denn es fehlt in diesen Fällen an dem Erfordernis, dass der gemeinsame Einsatz gem. den in Ziffer 4.1 der Fachinformationen zugelassenen Anwendungsgebieten erfolgt. Zudem sind, im Sinne der evidenzbasierten Medizin, auch in vielen Fällen keine klinischen Studien vorliegend, welche die Zweckmäßigkeit einer zuvor benannten, aber unbestimmten Kombination, belegen könnten.</p> <p>In praktischer Hinsicht ist zudem auf die möglichen fehlerhaften Benennungen von Kombinationen hinzuweisen, die im Zusammenhang mit der derzeitigen Benennungspraxis des G-BA und den noch nicht geregelten Rahmenbedingungen der</p>	<p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der</p>

³ Zur Bedeutung des Wortes „aufgrund“ siehe Duden online: https://www.duden.de/rechtschreibung/aufgrund_Praeposition

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombinationsfeststellung auch etwaige sequentielle Gaben von zwei (nicht kombinierten) Arzneimitteln sowie auch Therapieumstellungen von den Kombinationsabschlägen umfassen könnten. Dies würde der gesetzgeberischen Intention nicht entsprechen.</p> <p>Spezifische Anmerkungen</p> <p>AstraZeneca stimmt der Benennung der Kombinationstherapie von Tixagevimab/Cilgavimab mit Casirivimab/Imdevimab zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 durch den G-BA nicht zu.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass gemäß dem in Ziffer 4.1 der Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiet von Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 keine explizite Benennung des durch den G-BA aufgeführten Kombinationspräparats vorliegt (5). Wie oben dargelegt ist davon auszugehen, dass eine Kombinationsbenennung nur zulässig ist, wenn in der Fachinformation für das jeweils zu bewertende Anwendungsgebiet eine Kombinationstherapie explizit benannt wird („Erlaubnismodell“). Eine Kombinationsbenennung dürfte folglich nur Arzneimittel erfassen, die für die konkrete Kombinationstherapie</p>	<p>Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich zugelassen sind („In-Label-Kombination“). Die Zulassung des bewerteten Arzneimittels muss damit die Kombination der Wirkstoffe begründen bzw. selbst veranlassen. Diese Voraussetzung liegt für Tixagevimab/Cilgavimab im Anwendungsgebiet Präexposition prophylaxe von COVID-19 gemäß Ziffer 4.1 der Fachinformation für den vom G-BA benannten Kombinationspartner nicht vor (5). Auch die Fachinformation zu Casirivimab/Imdevimab sieht keine Kombination mit Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexposition prophylaxe von COVID-19 vor (14).</p> <p>Des Weiteren sind Wirksamkeit und Sicherheit der gleichzeitigen Anwendung dieser beiden Kombinationsarzneimittel zur Präexposition prophylaxe von COVID-19 nicht in klinischen Studien untersucht worden. Daher sind Wirksamkeit und Sicherheit einer solchen Kombination nicht beurteilbar und insbesondere etwaige Risiken für die Patient:innen nicht abschätzbar. Dementsprechend wird eine solche Kombinationstherapie auch nicht von den Leitlinien empfohlen (15-17).</p> <p>Darüber hinaus ist Casirivimab/Imdevimab auf dem deutschen Markt nicht erhältlich, wodurch eine Kombinationstherapie mit</p>	<p>Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend. [...]</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexposition prophylaxe von COVID-19</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tixagevimab/Cilgavimab und Casirivimab/Imdevimab in Deutschland schon a priori unmöglich ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt</p>	<p>Referenzen:</p> <p>Fachinformation zu Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD) 150 mg + 150 mg Injektionslösung, August 2023</p>

Anhang 1 Liste immunsupprimierender Begleitmedikationen der VO-Population

Abatacept	Imatinib
Adalimumab	Infliximab
Alemtuzumab	Ixekizumab
Apremilast	Leflunomid
Axitinib	Lenalidomid
Azathioprin	Mercaptopurin
Baricitinib	Methotrexat
Belimumab	Methotrexat Natrium
Betamethason	Methylprednisolon
Bevacizumab	Methylprednisolon Acetat
Carboplatin	Methylprednisolon Natriumsuccinat
Certolizumab Pegol	Mycophenolat Mofetil
Cetuximab	Mycophenolat Natrium
Ciclosporin	Natalizumab
Cortison	Neratinib Maleat
Dasatinib Monohydrat	Nilotinib Hydrochlorid
Deflazacort	Obinutuzumab
Dexamethason	Ocrelizumab
Dimethylfumarat	Paclitaxel
Etanercept	Palbociclib
Fingolimod	Pembrolizumab
Fludrocortison	Prednisolon
Fludrocortison Acetat	Prednison
Fluorouracil	Rituximab
Guselkumab	Tacrolimus
Hydrocortison	Teriflunomid
Hydrocortison Natriumsuccinat	Tocilizumab
Hydroxycarbamid	Triamcinolon
Hydroxychloroquin	Triamcinolon Acetonid
Hydroxychloroquin Sulfat	Upadacitinib
Ibrutinib	Ustekinumab

Immuntherapien

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1611, Tixagevimab/Cilgavimab (COVID-19) (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6649/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tixagevimab-Cilgavimab_D-944.pdf. [Zugriff am: 29.08.2023]
2. Dong J, Zost SJ, Greaney AJ, Starr TN, Dingens AS, Chen EC, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. Nat Microbiol. 2021;6(10):1233-44.
3. Loo YM, McTamney PM, Arends RH, Abram ME, Aksyuk AA, Diallo S, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. Sci Transl Med. 2022;14(635):eabl8124.
4. Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. Nature. 2020;584(7821):443-9.
5. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: August. 2023.
6. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) vom 5. April 2023. Verfügbar unter: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/96/regelungstext.pdf? blob=publicationFile&v=2>. [Zugriff am: 12.04.2023]
7. Robert-Koch-Institut. COVID-19-Todesfaelle in Deutschland; Stand: 01.09.2023. 2023. Verfügbar unter: https://github.com/robert-koch-institut/COVID-19-Todesfaelle_in_Deutschland/blob/main/COVID-19-Todesfaelle_Deutschland.csv. [Zugriff am: 01.09.2023]
8. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung Stand: 18.08. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/33_22.pdf? blob=publicationFile. [Zugriff am: 06.09.2022]
9. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf? blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.02.2023]
10. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: Implementierung der COVID-19-Impfung in die allgemeinen Empfehlungen der STIKO 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/21_23.pdf? blob=publicationFile. [Zugriff am: 01.09.2023]
11. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Limited neutralisation of the SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.1 and BA.2 by convalescent and vaccine serum and monoclonal antibodies. eBioMedicine. 2022;82.
12. Fendler A, Shepherd STC, Au L, Wilkinson KA, Wu M, Schmitt AM, et al. Immune responses following third COVID-19 vaccination are reduced in patients with hematological malignancies compared to patients with solid cancer. Cancer Cell. 2022;40(2):114-6.

13. AstraZeneca GmbH. Stellungnahme der AstraZeneca GmbH zur Benennung von Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in bereits gefassten Beschlüssen. 2023.
14. Roche Registration GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ronapreve 300[®] mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: Mai 2023. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230526159363/anx_159363_de.pdf. [Zugriff am: 21.08.2023]
15. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 (Stand: 02.März 2023). 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2023-03.pdf. [Zugriff am: 01.09.2023]
16. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 (Stand: 08. Februar 2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 01.09.2023]
17. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, Stand: 22. Oktober 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-12.pdf. [Zugriff am: 04.04.2023]

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	18.08.2023
Stellungnahme zu	Tixagevimab Cilgavimab (Evusheld®)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Allgemein Aufgrund verfassungsrechtlicher Verfahren, deren Gegenstand auch der Kombinationsrabatt ist, gelten die nachstehenden Ausführungen ohne Anerkennung einer Rechtspflicht.	
S. 2-3	2. Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) – COVID-19 Das Vorgehen des G-BA zur Benennung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) als Kombinationspartner von Tixagevimab/Cilgavimab im Anwendungsgebiet Präexposition prophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ist vorliegend unzulässig und muss revidiert werden (1). Der für die Benennung relevante § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V macht folgende Vorgabe: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können (...).“ (2). Daraus folgt, dass nur Arzneimittel als mögliche Kombinationspartner benannt werden dürfen, für die der Wortlaut der Fachinformation explizit eine konkrete Kombination erlaubt.	Bezüglich der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, wird auf die Kommentierung weiter oben unter 5.1 verwiesen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom G-BA definierte Patientenpopulation widerspricht der Zulassung, die in der Fachinformation unter 4.1 mit Verweis auf 4.4. klar die Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) bei Virusvarianten ohne ausreichend nachgewiesene Wirksamkeit ausschließt (3).</p> <p>Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) ist bereits eine Kombination zweier monoklonaler Antikörper und wurde explizit als diese untersucht und als wirksam und sicher zugelassen.</p> <p>Die benannte Kombination stellt eine Benennung von bereits als jeweils fixe Kombination zugelassener antiviraler monoklonaler Antikörper der gleichen ATC-Gruppe dar (ATC J06BD) (3, 4). Eine Kombination innerhalb der gleichen ATC-Gruppe ist, abgesehen von der per se unzulässigen Kombination aufgrund fehlender Zulassung, eine irrelevante Nonsenskombination.</p> <p>Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) ist nicht in der Lauer-Taxe gelistet und somit nicht regulär verordnungsfähig. Damit sind die von der Zulassung nicht gestützten, jedoch vom G-BA benannten Kombinationen unmöglich.</p> <p>Fazit</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ronapreve® ist generell nicht als Kombinationspartner außerhalb einer expliziten Zulassung zu benennen und ist generell aus allen Kombinationsbenennungen zu streichen.	

Literaturverzeichnis

1. G-BA; Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre): 2023-05-15-D-944; 15.5.2023.
2. BMJ; Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 07.11.2022 I 1990: SGB V; URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf [aufgerufen am: 19.07.2023].
3. Roche; Fachinformation Ronapreve® (Casirivimab / Imdevimab): Stand Juli 2023; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_de.pdf [aufgerufen am: 16.08.2023].
4. AstraZeneca; Fachinformation EVUSHELD® (Tixagevimab/Cilgavimab): Stand März 2023; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023697> [aufgerufen am: 16.08.2023].

5.3 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	29. August 2023
Stellungnahme zu	Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)
Stellungnahme von	<i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i> <i>Prinzregentenplatz 9</i> <i>81675 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.08.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) im Anwendungsgebiet Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem zugelassenen Produkt im Anwendungsgebiet COVID-19 (Sotrovimab) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern:</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen. Ebenso wurden für die Bewertung Betroffene- bzw. Patientenorganisationen eingebunden.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung eines externen Sachverständigen sowie von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen. Es bleibt jedoch unklar, welchen Beitrag diese konkret geleistet haben. Dies ist insofern bedauerlich, da sich das hier vorliegende Anwendungsgebiet vor allem auf vulnerable Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>COVID-19 Erkrankungsverlauf bezieht. Erfahrungen mit dieser diversen Patientenpopulation können für eine Bewertung besonders wertvoll sein. GSK regt im Sinne einer transparenten Darstellung an, hier weitere Details zu nennen. Diese Vorgehensweise sieht GSK auch für zukünftige Bewertungsverfahren als empfehlenswert an.</p>	
<p>Benennung von Kombinationstherapien</p> <p>Der G-BA benennt in seinem Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V für die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) folgendes Arzneimittel:</p> <ul style="list-style-type: none">• Casirivimab/ Imdevimab (Ronapreve) <p>Da die monoklonale Antikörperkombination Ronapreve seit März 2022 nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar ist, kann diese schon allein aus diesem Grund nicht in Kombination mit Evusheld eingesetzt werden.</p> <p>Außerdem ist aus Sicht von GSK festzuhalten, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben im Einklang steht und folglich als rechtswidrig einzuordnen ist (vgl. dazu die Stellungnahme zur Benennung von Kombinationstherapien für Sotrovimab, eingereicht am 26.07.2023) (¹GSK, 2023).</p>	<p>Bezüglich der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, wird auf die Kommentierung weiter oben unter 5.1 verwiesen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. GSK, GlaxoSmithKline. Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage XIIa): Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen - Xevudy (Sotrovimab). 2023 26.07.2023.

5.4 Stellungnahme Dr. Gregor Paul, Universitätsklinikum Augsburg

Datum	04.09.2023
Stellungnahme zu	Tixagevimab+Cilgavimab/Evusheld
Stellungnahme von	<i>Dr. Gregor Paul, 3. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Dr. Gregor Paul, 3. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gregor Paul, 3. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Basierend auf der IQWiG-Bewertung hinsichtlich der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab möchte ich meinerseits folgende Punkte ergänzen:</p> <p>Es gibt Patientenpopulationen mit schwerer Immunsuppression, bei denen ein beobachtendes Abwarten keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Dies sind insbesondere Patienten mit angeborener oder erworbener B-Zelldepletion, wie z.B. nach Therapie mit anti-CD20-Antikörpern. Bei diesen Patienten kommt es gehäuft zu prolongierten Verläufen einer SARS-CoV-2-Infektion, was mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergeht¹. Für diese Patientenpopulation bestehen nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Vorrangig ist die Verhinderung einer Infektion. Dies kann einerseits durch Impfung erfolgen, wobei ein beträchtlicher Anteil keine relevante humorale Antwort bildet². In Studien mit immunsupprimierten Patienten, und hier Großteils mit anti-CD20-Therapien, hat eine Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab die SARS-CoV-2-Infektionsrate deutlich gesenkt, sofern die einwirkende Vi-</p>	

Stellungnehmer: Dr. Gregor Paul, 3. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Beträchtlicher Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab in der Prophylaxe für immunsupprimierte Patienten, sofern die zirkulierende Virusvariante <i>in vitro</i> neutralisiert werden kann</p>	<p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation treffen, da unklar bleibt, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Es wird aufgeführt, dass eventuell eine Kombinationstherapie von Casirivimab/Imdevimab mit Tixagevimab/Cilgavimab durchgeführt werden könnte. Hierfür liegen meines Erachtens keine validen Daten hinsichtlich Effektivität oder Sicherheit vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Kombinationstherapie von Casirivimab/Imdevimab mit Tixagevimab/Cilgavimab sollte nicht in Betracht gezogen werden, sofern keine weiteren Daten erhoben werden.</p>	<p>Bezüglich der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, wird auf die</p>

Literaturverzeichnis

- 1) DeWolf S, Laracy JC, Perales MA, Kamboj M, van den Brink MRM, Vardhana S. SARS-CoV-2 in immunocompromised individuals. *Immunity*. 2022 Oct 11;55(10):1779-1798. doi: 10.1016/j.immuni.2022.09.006. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36182669; PMCID: PMC9468314.
- 2) Liebers N, Speer C, Benning L, Bruch PM, Kraemer I, Meissner J, Schnitzler P, Kräusslich HG, Dreger P, Mueller-Tidow C, Poschke I, Dietrich S. Humoral and cellular responses after COVID-19 vaccination in anti-CD20-treated lymphoma patients. *Blood*. 2022 Jan 6;139(1):142-147. doi: 10.1182/blood.2021013445. PMID: 34669919; PMCID: PMC8530768.
- 3) Sciascia S, Rilat MLA, Fenoglio R, Foddai SG, Radin M, Cecchi I, Cinnirella G, Crosasso P, Guidetti MG, Barinotti A, Baldovino S, Menegatti E, Roccatello D. Safety and efficacy of pre-exposure prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in patients with glomerular diseases who received rituximab. *Clin Kidney J*. 2023 May 15;16(9):1465-1468. doi: 10.1093/ckj/sfad111. PMID: 37664578; PMCID: PMC10469100.
- 4) Jakimovski D, Eckert SP, Mirmosayyeb O, Thapa S, Pennington P, Hojnacki D, Weinstock-Guttman B. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld™) Prophylaxis Prevents Breakthrough COVID-19 Infections in Immunosuppressed Population: 6-Month Prospective Study. *Vaccines (Basel)*. 2023 Feb 3;11(2):350. doi: 10.3390/vaccines11020350. PMID: 36851227; PMCID: PMC9963629.
- 5) Thomas M, Masson M, Bitoun S, Hamroun S, Seror R, Dupuy H, Lazaro E, Richez C, Allanore Y, Avouac J. Prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab is associated with lower COVID-19 incidence and severity in patients with autoimmune diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Aug 26:kead449. doi: 10.1093/rheumatology/kead449. Epub ahead of print. PMID: 37632774.
- 6) Ocon AJ, Mustafa SS. Real-World Experience of Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in Rheumatologic Patients on Rituximab. *J Clin Rheumatol*. 2023 Mar 1;29(2):109-111. doi: 10.1097/RHU.0000000000001907. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36126256.

5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2023
Stellungnahme zu	Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2023 eine Nutzenbewertung zu Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tixagevimab/Cilgavimab ist unter anderem zugelassen zur Präexposition prophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da die vom Hersteller vorgelegte Teilpopulation einer RCT für die Nutzenbewertung ungeeignet sei. Zwar würden die Kriterien zur Bildung der Teilpopulation im Wesentlichen den Kriterien für ein Risiko für ein vermindertes Impfansprechen des RKI entsprechen, die Angaben zu den Charakteristika, die diese Kriterien abbilden, seien jedoch unzureichend. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Als Arzneimittel, das in einer Kombinationstherapie mit Tixagevimab/Cilgavimab eingesetzt werden kann, wurde vom G-BA im Entwurf Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) benannt.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none">1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weiterhin unzureichend</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>transparent ist. Es bleibt weiterhin nicht nachvollziehbar, welche Arzneimittel insgesamt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als zulassungs- und gesetzeswidrig einzustufen ist. Der G-BA definiert hierbei, dass sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, eine Benennung von Kombinationen nicht in Betracht kommt. In anderen Fällen differenziert der G-BA je nach Angaben in „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen. Sofern in der Fachinformation keine Angaben zu Kombinationen enthalten sind, überprüft der G-BA, ob einer Kombination etwas entgegensteht (beispielsweise Gegenanzeigen). Wenn die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält (dies betrifft die überwiegende Mehrzahl der im Beschluss vom 27. Juni 2023 benannten Kombinationen), wird vom G-BA von einer sog. „offenen“ Kombination ausgegangen. Hier erachtet der G-BA eine Kombinationsbenennung also bereits dann für zulässig, wenn die jeweiligen Arzneimittel eine simple Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten</p>	<p>Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 fest-gestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“ Demnach dürfte eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Dies entspräche dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei der es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Auch der G-BA hielt sich in seinen bisherigen AMNOG-Nutzenbewertung seit 2011 an genau diesem Prinzip: war eine Kombination gemäß dem Zulassungsstatus nicht vorgesehen, wurde sie vom G-BA in seinen Beschlüssen stets als nicht zugelassen aufgeführt. Die neue Benennungspraxis des G-BA (mit der überraschenden Methode „Alles ist erlaubt, solange nicht verboten“) steht hingegen klar im Widerspruch zu den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch seiner eigenen Beschlusspraxis. Für eine solche eigenmächtige Ausweitung des Kombinationsabschlages durch den G-BA auf einen Off-Label-Use gibt es keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen</p>	<p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none">- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen erwarten lässt. Diese gesetzlich explizit vorgesehene Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die neue Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissenschaftlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). Die vom G-BA benannten Kombinationen ohne positive arzneimittelrechtliche Zulassung (In-Label-Kombination) wären zugleich gar nicht AMNOG-fähig. Dem entspricht auch die o.g. Bewertungspraxis seit dem Inkrafttreten des AMNOG. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die vom G-BA benannten Kombinationen außerhalb der In-Label-Kombination somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Zugleich gilt, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die</p>	<p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Anzumerken ist zudem, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der Erläuterung in den tragenden Gründen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die</p>	<p>einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch absurden und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So widersprechen z.B. Benennungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Kombinationen aus mehreren Fixkombinationen) dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Medizinisch unplausible Benennungen präsentiert der G-BA aber auch für andere Therapiegebiete, ob bei seltenen Krebserkrankungen (Kombination von CAR-T-Zelltherapien) oder häufigeren Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz (Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen zumindest die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse und die Glaubwürdigkeit des gesamten AMNOG-Prozesses zu-nehmend in Frage.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ist somit zulassungswidrig, rechtlich unzulässig und führt zu medizinisch abwegigen Feststellungen. Der G-BA sollte sein Vorgehen bei den Benennungen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	<p>verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	05. September 2023
Stellungnahme zu	Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH nimmt zu der am 15. August 2023 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab Stellung.</p> <p>Benennung von Kombinationen – Allgemein zur Benennungspraxis</p> <p>Der G-BA benennt als Kombination Casirivimab/ Imdevimab (Ronapreve). Pfizer widerspricht der Benennungspraxis des G-BA.</p> <p>In § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V sind die Vorgaben zur Benennung wie folgt festgelegt: <i>„In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt“</i>. Die Kombinationsbenennung ist nur für Arzneimittel zulässig, die arzneimittelrechtlich für die spezifische Kombinationstherapie zugelassen sind. Ohne klinische Studien, die die Sicherheit und die Effektivität dieser Kombinationstherapie bestätigen, ist es nicht möglich eine fundierte medizinische Beurteilung dieses Behandlungsansatzes abzugeben.</p> <p>Benennung von Kombinationen – Medizinische Bedenken</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei den Arzneimitteln Tixagevimab/ Cilgavimab¹ und Casirivimab/ Imdevimab² handelt es sich jeweils um eine Kombination zweier verschiedener monoklonaler Antikörper, die jeweils an zwei nicht-überlappende Epitope des Spike-Proteins binden.</p> <p>Das Resultat ist bei beiden Arzneimitteln, dass durch diese Bindung die virale Adhäsion und Fusion mit der Wirtszelle und somit der Viruseintritt verhindert wird.</p> <p>Sind durch die Gabe eines der beiden Arzneimittel alle verfügbaren Epitope des Spike-Proteins besetzt, kann durch die Gabe des anderen Arzneimittels kein weiterer Effekt erzielt werden.</p> <p>Weitere Bedenken erstrecken sich auf das Feld der Nebenwirkungen. Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen umfassen Allergische Reaktionen und Reaktionen an der Einstichstelle.^{1,2}</p> <p>Durch die Kombination beider Arzneimittel erhöht sich die Gefahr für diese unerwünschten Wirkungen. Durch eine ähnliche Zusammensetzung beider Medikamente, könnte die Anzahl von allergischen Reaktionen bei einer Kombination beider Arzneimittel steigen. Ähnlich verhält es sich mit den Reaktionen an der Einstichstelle. Tixagevimab und Cilgavimab müssen getrennt voneinander intramuskulär injiziert werden. Im Gegensatz dazu wird die Kombination Casirivimab/ Imdevimab entweder intravenös oder subkutan verabreicht. Auch hierbei müssen mehrere Spritzen für eine</p>	<p>Bezüglich der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, wird auf die Kommentierung weiter oben unter 5.1 verwiesen.</p>

1 _evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf

2 _ronapreve-epar-public-assessment-report_en.pdf

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vollständige Dosis gegeben werden. Somit besteht auch hier die Gefahr von vermehrten Reaktionen an den Einstichstellen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme DGI, DGHO, AGIHO

Datum	DGI, DGHO, AGIHO
Stellungnahme zu	Tixagevimab Cilgavimab
Stellungnahme von	<i>DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie</i> <i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Tixagevimab / Cilgavimab (Evusheld®) ist ein Verfahren für ein Arzneimittel zur Präexpositionsprophylaxe bei COVID-19. Tixagevimab / Cilgavimab ist zugelassen zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vorgaben der COVID-19</td> <td>Beobachtende</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Vorgaben der COVID-19	Beobachtende	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
Vorgaben der COVID-19	Beobachtende	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorsorgeverord-	s					
nung	Abw-					
	arten					
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immundefiziente Patientinnen und Patienten (Pat.) haben – auch bei den aktuell in Deutschland dominierenden Varianten und Rekombinanten – ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf. • Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Tixagevimab / Cilgavimab für die Präexpositionsprophylaxe ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie PROVENT. Im Dossier grenzt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation entsprechend den Vorgaben der deutschen COVID-19-Vorsorgeverordnung ein. • Tixagevimab / Cilgavimab führte in der Gesamtstudie und in der Subpopulation zu einer signifikanten Reduktion an COVID-19-Erkrankungen. Die Hospitalisationsrate wurde in der Gesamtpopulation, aber nicht in der Subpopulation, gesenkt. Die 						

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mortalität war insgesamt niedrig und nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Verträglichkeit von Tixagevimab / Cilgavimab war gut, die Rate unerwünschter Ereignisse lag im Verum- und im Placebo-Arm etwa gleich hoch. <p>Tixagevimab / Cilgavimab ist eine Option zur Prophylaxe bei immundefizienten Pat. mit unzureichender Immunantwort auf die Schutzimpfung und hohem Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund der veränderten Infektionslage, der retrospektiven Anpassung der Zielpopulation an die Vorgaben der deutschen COVID-19-Vorsorgeverordnung und der niedrigen Anzahl an Ereignissen nicht möglich.</p> <p>Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von Tixagevimab / Cilgavimab bei den derzeit in Deutschland dominierenden Varianten und Rekombinanten von SARS-CoV-2 vor.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei fast 700.000.000 Personen dokumentiert, etwa 7.000.000 Pat. sind verstorben [1]. In Deutschland sind über 38.000.000 Personen an COVID-19 erkrankt und etwa 175.000 verstorben [2].</p> <p>Ausgelöst wurde die Pandemie in Deutschland zu Beginn 2021 durch den Wildtyp von SARS-CoV-2, gefolgt von Varianten mit höherer Infektiosität und unterschiedlicher klinischer Symptomatik. Die Verteilung der Varianten und Rekombinanten hat sich auch 2023 fast wöchentlich verändert [3].</p> <p>Seit Mitte Juli 2023 steigen die Infektionszahlen wieder deutlich und um ein Mehrfaches an.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>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 auch in Deutschland empfohlen [4].</p> <p>Immundefiziente Pat. haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [4]. Betroffen sind vor allem Pat. mit hereditären Immundefekten</p>	

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowie Pat. nach Organtransplantation, Pat. nach Stammzelltransplantation ohne vollständige immunologische Rekonstitution sowie Pat. mit hämatologischen Neoplasien, Autoimmunerkrankungen und aktiven soliden, insbesondere metastasierten Tumorerkrankungen [5-7]. Diese Pat. gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19.</p> <p>Das Konzept der Präexpositionsprophylaxe wurde von anderen Virusinfektionen übernommen.</p> <p>Tixagevimab und Cilgavimab wurden ursprünglich aus den B-Zellen von Rekonvaleszenten nach SARS-CoV-2-Infektion isoliert. Die beiden rekombinanten, monoklonalen Antikörper binden an zwei nicht-überlappende Epitope der Receptor-Binding-Domain (RBD) des Virus. Aufgrund einer Modifikation des Fc-Rezeptors haben sie eine verlängerte Halbwertszeit und eine mögliche Wirksamkeit von bis zu 6 Monaten. Die Applikation erfolgt durch zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen.</p> <p>Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Tixagevimab / Cilgavimab zur Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Tabelle 2: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung einer SARS-CoV-2-Erkrankung							
Studie ¹	Personen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	SARS-CoV-2 Infektion		Mortalität ⁵
					Diagnose	Hospitalisierung ⁴	
PROVENT [8],	erhöhtes Risiko für unzureichendes Impfschutz oder erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion	Placebo	Tixagevimab 150 mg + Cilgavimab 150 mg (Evusheld™) i.m. getrennt als Einzeldosis	5197 (2:1)	1,0 vs 0,2 ^{6,7} p < 0,001	1,0 vs 0,108 p < 0,0001	

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Dosier	+ Immundefizienz			519 (2:1)	4,6 vs 0,9 ⁸ 0,18 p = 0,011	0,0 vs 0,3 n. s.	1,2 vs 1,2 n. s.
<p>¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Personen, Randomisierung in Klammern; ⁴ Hospitalisierung - Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache; ⁵ Mortalität – kein eigener Endpunkt, erhoben im Rahmen der Sicherheit, als Rate in %; ⁶ Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis Tag 29, als Rate in %; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁶ Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis Tag 183 nach Gabe des Prüfpräparates, als Rate in %; ⁹ n. s. – nicht signifikant;</p>							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Tixagevimab und Cilgavimab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat ein beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrischen, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie PROVENT. Einschlusskriterien umfassten Alter ≥ 60 Jahre, Komorbidität (Adipositas, Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, Immunsuppression aufgrund von Arzneimitteln/Grundkrankheit), Vorgeschichte einer schweren Reaktion auf einen zugelassenen Impfstoff oder erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion aufgrund von Lebenssituation/beruflicher Tätigkeit. Zu den Ausschlusskriterien gehörten eine vorherige SARS-CoV-2-Schutzimpfung, eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion und der Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.</p>	

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer grenzt die Patientenpopulation entsprechend den Vorgaben der deutschen COVID-19-Vorsorgeverordnung ein. Er identifiziert 506 Pat. mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung.</p> <p>Die Rekrutierung für die Studie begann am 21. November 2020. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Mortalität war kein Endpunkt von PROVENT. Die Daten zur Sterblichkeit wurden im Rahmen der Sicherheit von Tixagevimab / Cilgavimab ausgewertet. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation treffen, da unklar bleibt, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Studienteilpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation entspricht.</p>

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. SARS-CoV-2-Infektion</p> <p>Der Anteil von Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion war primärer Endpunkt der Studie. Durch die Präexpositionsprophylaxe wurde die Rate von COVID-19-Erkrankungen in der Gesamtstudie und in der VO-Population signifikant gesenkt (HR 0,18; p=0,011).</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Hospitalisierung</p> <p>Hospitalisierung einschl. Notaufnahmebesuch, Notfallambulanzbesuch oder Tod durch jegliche Ursache war einer der sekundären Studienendpunkte der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich in der VO-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Die Anzahl von Hospitalisierungen lag im Placebo-Arm bei 1%.</p>	

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in PROVENT nicht erhoben.</p>	
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen in der Gesamtstudie waren Kopfschmerzen (6%), Müdigkeit (5%) und Husten (3%). Diese Nebenwirkungen traten in gleicher Häufigkeit im Placebo-Arm auf. Erhöht war die Rate von Myokardinfarkten im Tixagevimab / Cilgavimab-Arm (0,6 vs 0,2%), allerdings fand sich kein klarer zeitlicher Zusammenhang mit der Applikation des Medikamentes [8].</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG fokussiert auf die Teilpopulation der in das Dossier aufgenommen Pat. und auf die nach Ansicht der IQWiG-Mitarbeiter*innen fehlenden Übereinstimmung mit den Vorgaben von G-BA und BMG.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Das Kombinationspräparat Tixagevimab / Cilgavimab wird allein und nicht in Kombination mit anderen Anti-COVID-19-Arzneimitteln eingesetzt. Die im Entwurf des G-BA aufgeführte Kombination von Tixagevimab / Cilgavimab mit Casirivimab und Imdevimab (Ronapreve®) wird in der Versorgung nicht eingesetzt. Es sind uns auch keine Daten bekannt, die eine solche Kombinationstherapie in der jetzigen Situation der COVID-19-Pandemie unterstützen oder sogar rechtfertigen würden.</p>	<p>Bezüglich der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, wird auf die Kommentierung weiter oben unter 5.1 verwiesen.</p>
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die einmalige Gabe von Tixagevimab / Cilgavimab führte in der Gesamtzulassungsstudie PROVENT und in der Patientenpopulation des Dossiers zur signifikanten Senkung der Rate an COVID-19-Erkrankungen. In der Gesamtstudie wurde auch die Rate an Hospitalisierung bzw. Besuchen in der Notaufnahme gesenkt. Die Mortalität wurde nicht beeinflusst.</p> <p>In der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Subpopulation von Pat. mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf COVID-19 Vakzine zeigt sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Morbidität.</p>	<p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation treffen, da unklar bleibt, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Studienteilpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation entspricht. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Kontext dieser Nutzenbewertung und der aktuellen COVID-19-Situation sind insbesondere folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ausgewerteten Pat. stellen nur eine Subpopulation der Zulassungsstudie dar. Die STIKO war in ihrer Empfehlung den Stellungnahmen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften gefolgt und empfiehlt den Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab bei Pat. mit eingeschränkter Immunantwort auf aktive, entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) durchgeführte SARS-CoV-2-Schutzimpfungen [4]. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien schließen Pat. mit nachgewiesener Immundefizienz ein, erweitern diese aber auch auf „vulnerable“ Pat.</p> <p><u>Wirksamkeit bei Varianten und Rekombinanten</u></p> <p>Klinische Daten zur Wirksamkeit von Tixagevimab / Cilgavimab bei den aktuell in Deutschland dominierenden Varianten und Rekombinanten von SARS-CoV-2 liegen</p>	

Stellungnehmer: DGI, DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht vor. Daten zu Wirksamkeit von Tixagevimab / Cilgavimab bei den derzeit dominierenden Varianten / Rekombinanten liegen nicht vor [4]. Aktuell ist von stark reduzierter oder fehlender Wirksamkeit auszugehen [9].</p> <p>Die Grundstrategie zum Umgang mit SARS-CoV-2 hat sich in den letzten Monaten nicht geändert. Sie besteht aus Prophylaxe und frühzeitiger Intervention. Tixagevimab / Cilgavimab ist eine ergänzende Option zur Prophylaxe bei immundefizienten Pat. mit unzureichender Immunantwort auf die Schutzimpfung und hohem Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung.</p> <p>Angeichts der wieder steigenden Infektionszahlen ist eine Verfügbarkeit aller wirksamen Arzneimittel erforderlich.</p>	

Literaturverzeichnis

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. [RKI - Coronavirus SARS-CoV-2](#)
3. [Arbeitsmappe: IGS Dashboard \(rki.de\)](#)
4. [RKI - Impfungen A - Z - STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung](#)
5. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
6. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patient-innen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html>
7. 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)
8. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S et al.: Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of Covid-19. N Engl J Med 386: 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2116620](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116620)
9. [FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S. | FDA](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tixagevimab/Cilgavimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. September 2023
von 13:00 Uhr bis 13:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Büchner

Herr Dr. Jah

Herr Dr. Schwenke

Herr Dang

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wendtner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Augsburg**:

Herr Dr. Paul

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Frau Mohrlang

Frau Wallisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Dr. Domrös-Zoungrana

Frau Rajaeen

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, jetzt Tixagevimab/Cilgavimab. Bemerkenswert: erstmalige Bewertung PrEP. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, als weitere pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, GlaxoSmithKline, Pfizer, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. Es gab eine Einzelstellungnahme von Herrn Dr. Paul vom Universitätsklinikum Augsburg. Von den Verbänden hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme eingereicht.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Jah, Herr Dr. Schwenke und Herr Dang, für die DGHO Herr Professor Dr. Wendtner und Herr Professor Dr. Wörmann, für das Universitätsklinikum Augsburg Herr Dr. Paul – er ist nicht anwesend –, für GlaxoSmithKline Frau Mohrlang – Fragezeichen – und Frau Simang, für Pfizer Pharma Frau Dr. Domrös-Zoungana und Frau Rajaeen und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde?

Frau Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ja, hallo, Hennig. Ich bin in Vertretung für Frau Mohrlang hier. Sie ist krank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, dann haben wir das auch. Herr Dr. Paul fehlt immer noch? – Ja.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Ich vermute, Sie machen das, Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Genau, das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann tun Sie es.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank für das Wort. Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute hier Stellung zu nehmen. Einmal kurz: Ich bin heute hier mit Herrn Dr. Jah aus der Medizin. Herr Dr. Schwenke unterstützt uns in diesem Verfahren bei methodischen Fragestellungen. Herr Dang und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Ich möchte in meinen einleitenden Worten drei Punkte ansprechen und kurz etwas zum Umfeld der Präexpositionsprophylaxe bei COVID-19 sagen, dann auf die Eignung der im Dossier dargelegten Population für die Nutzenbewertung eingehen und anschließend kurz auf die Ergebnisse der Zulassungsstudie PROVENT von Tixagevimab/Cilgavimab zu sprechen kommen. Wir haben die Situation, dass wir bei COVID-19 durchaus die Möglichkeit der Impfung haben, was aber nicht für alle in dieser Form infrage kommt und funktioniert. Es sind immungeschwächte Patientinnen und Patienten, die keine ausreichende Immunantwort nach einer COVID-19 Impfung entwickeln können, oder auch Patientinnen und Patienten, die eine Kontraindikation gegen eine COVID-19 Impfung haben – bei erhöhtem Risiko für einen schweren Covid-19 Verlauf. Für diese Patientinnen und Patienten ist neben einer sozialen Isolierung die Präexpositionsprophylaxe bzw. die passive Immunisierung gegen COVID-19 die einzige Schutzmöglichkeit, die es hier gibt.

Die Notwendigkeit, besonders diese sehr vulnerablen Patientinnen und Patienten zu schützen, hat das BMG anerkannt und mit der COVID-19-Versorgungsverordnung Rechnung

getragen, sodass seit April 2023 für diese Patienten ein unbefristeter Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln zur Präexposition prophylaxe bei COVID-19 besteht. Tixagevimab/Cilgavimab, die Kombination, über die wir heute sprechen, ist genau in diesem Indikationsgebiet bei Erwachsenen zugelassen, aber auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die mindestens ein Körpergewicht von 40 Kilogramm aufweisen. Es ist von einer Schutzdauer von mindestens sechs Monaten auszugehen und EVUSHELT, also diese Wirkstoffkombination, ist die einzige in Deutschland verfügbare Option. Tixagevimab/Cilgavimab ist auch die einzige passive Immunisierung, die in der STIKO-Empfehlung aufgenommen worden ist.

Aktuell scheint es so zu sein, dass viele Virusvarianten kursieren, gegen die Tixagevimab/Cilgavimab nicht ausreichend sensibel ist. Man muss das allerdings in Relation sehen, weil die Stichprobengröße der Virusgenomsequenzierung aktuell sehr klein – wir sind hier im mittleren zweistelligen Bereich – und damit nicht mehr abschließend repräsentativ ist. Zum anderen haben wir in den letzten Jahren gesehen, wie dynamisch und auch unvorhersehbar sich das SARS-CoV-2-Virus entwickelt, sodass sich die Situation schnell signifikant verändern kann und es nach wie vor wichtig ist, unterschiedliche Optionen und auch eine Option zur COVID-19-Präexposition prophylaxe zur Verfügung stellen zu können.

Damit komme ich zu meinem zweiten Punkt, der Eignung der im Dossier dargelegten Population für diese Nutzbewertung. Die Studie, die hier zugrunde gelegt wurde, ist die Zulassungsstudie PROVENT. Das ist eine multizentrische randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie. In diese Studie wurden insgesamt über 5.100 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Für die Population, über die wir hier sprechen, also diesen Zuschnitt für die Nutzbewertung, haben wir ein Kollektiv von 519 Patientinnen und Patienten selektiert, und das sind genau die Patientinnen und Patienten, die gemäß den Kriterien der COVID-19-Versorgungsverordnung Anspruch auf eine COVID-19-Präexposition prophylaxe besitzen. Ich nenne sie im Weiteren Verordnungspopulation.

Das heißt, wir haben Patienten selektiert, die aufgrund einer Beeinträchtigung des Immunsystems, aufgrund einer immunsuppressiven Erkrankung und/oder einer entsprechenden Therapie sowie Patientinnen und Patienten, die eine Kontraindikation gegen eine COVID-19-Impfung aufweisen und ein erhöhtes Risiko für eine schwere COVID-19 haben. Diese Population haben wir selektiert. Das IQWiG hat in seiner Bewertung gesagt, dass die dargestellte Population nicht der COVID-19-Versorgungspopulation entspräche, hat daraufhin die Daten nicht bewertet und entsprechend keinen Zusatznutzen festgestellt. Wir haben den Eindruck, dass hier ein ganz grundlegendes Missverständnis in Bezug auf die verwendeten Selektionskriterien vorliegt.

Das IQWiG hat – so haben wir die Kritik des IQWiG verstanden – angenommen, dass wir folgende Selektionskriterien für diesen Populationszuschnitt, den wir präsentieren, zugrunde gelegt hätten: nämlich ein Alter ab 60 Jahren, Adipositas, COPD, Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz und chronische Lebererkrankungen. Darauf basierend hat das IQWiG gesagt, das ist nicht die richtige Selektion. Ein Großteil der hier dargestellten Population hat keine Beeinträchtigung des Immunsystems, und entsprechend ist diese Population nicht für die Nutzenbewertung geeignet und nicht relevant.

Ich möchte jetzt noch einmal verdeutlichen, wie wir die Selektion tatsächlich gemacht haben. Diese Faktoren, nämlich Alter ab 60, Adipositas, COPD, Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, chronische Lebererkrankungen, waren ausdrücklich keine Selektionskriterien, nach denen wir diese Gruppe zugeschnitten haben. Es war tatsächlich so, dass diese Faktoren teilweise inzidentell bei den selektierten Patientinnen und Patienten zusätzlich vorlagen. Sie hatten eine Beeinträchtigung und zusätzlich vielleicht eine COPD, aber das war nicht das maßgebliche Selektionskriterium. Wenn das die maßgeblichen Selektionskriterien gewesen wären, dann wären wir auf eine Populationsgröße des Zuschnitts von über 3.800 Patientinnen und Patienten aus der PROVENT-Studie gekommen.

Faktisch haben wir aber ein deutlich kleineres Kollektiv zugeschnitten, nämlich diese 519 Patientinnen und Patienten, und das sind alles Menschen, die eine Beeinträchtigung des Immunsystems wegen immunsuppressiver Erkrankung bzw. einer solchen Therapie aufweisen und/oder eine Kontraindikation gegen eine COVID-19 Impfung bei gleichzeitigem hohem Risiko haben. Damit entspricht der Zuschnitt der COVID-19-Versorgungsverordnungspopulation.

Das IQWiG hat darüber hinaus gesagt, dass zudem keine geeigneten Angaben zum Erkrankungsschweregrad vorgelegt worden seien, und weitergehende Informationen zu verordneten Wirkstoffen hätten auch nicht vorgelegen. Wir haben in der Stellungnahme umfangreiche Daten und Details vorgelegt, sodass wir aus unserer Sicht auch diesen Punkt noch einmal adressiert haben. Grundsätzlich möchte ich trotzdem noch einen Punkt hier festhalten, weil es, glaube ich, wichtig ist, das im Hinterkopf zu haben. Für die Feststellung einer Beeinträchtigung des Immunsystems eines Patienten oder einer Patientin in der Versorgungsrealität ist immer die ärztliche Ermessensentscheidung maßgeblich, die hier getroffen wird, und diese Einschätzung basiert zu einem großen Teil auf dem patientenindividuellen Gesamtbild.

Genau das spiegelt im Grunde genommen die COVID-19-Versorgungsverordnung wider, die ganz bewusst auf sehr strenge oder klare Kriterien verzichtet, nach denen diese Patientinnen und Patienten zu selektieren sind und sehr bewusst Raum für diese ärztliche Ermessensentscheidung lässt. Genau das bildet die PROVENT-Studie ab, weil auch hier abschließend die Feststellung der Beeinträchtigung des Immunsystems jeweils patientenindividuell durch die Prüfärzte und -ärztinnen getroffen worden ist. Die dargestellte Verordnungspopulation aus dem Dossier entspricht also vollumfänglich den Kriterien der COVID-19-Versorgungsverordnung, ist entsprechend für die Nutzbewertung geeignet, und die vorgelegten Daten sind für die Nutzbewertung heranzuziehen.

Wenn wir uns diese vorgelegten Daten anschauen, zeigt sich hier für die nutzbewertungsrelevante Verordnungspopulation ein signifikanter und klinisch relevanter deutlicher Vorteil bei den maßgeblichen patientenrelevanten Endpunkten, zuvorderst, dass Tixagevimab/Cilgavimab das Risiko für das Auftreten von COVID-19 bis zum Tag 183 um 83 Prozent reduziert. Das heißt, in diesem halben Jahr ist das Risiko für diese sehr vulnerable Patientenpopulation um 83 Prozent reduziert, was für dieses Kollektiv umso wichtiger ist, weil sich diese Patientinnen und Patienten ansonsten isolieren müssen, um einen vergleichbaren Schutz herzustellen. Bei den wenigen Patientinnen und Patienten, die trotzdem an COVID-19 erkrankt sind und Symptome zeigen, senkt Tixagevimab/Cilgavimab die Symptomlast noch einmal deutlich. Das gilt beispielsweise für das Auftreten von Kurzatmigkeit oder Schüttelfrost, Muskelschmerzen, wo das Risiko insgesamt um über 90 Prozent gesenkt werden konnte, oder Schmerz im Hals, körperliche Schmerzen, das Risiko für das Auftreten wurde um über 80 Prozent gesenkt. Hier war, wenn eine Erkrankung vorlag, die Symptomlast deutlich reduziert. Gleichzeitig sehen wir in der Verordnungspopulation keine patientenrelevanten Unterschiede bei den Sicherheitsendpunkten, sodass wir von einer guten Verträglichkeit und Sicherheit ausgehen können, was diese Präexpositionsprophylaxe angeht.

In der Gesamtschau kann man sagen, dass hier eine nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erzielt werden kann, was den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten lässt. Zusammenfassend noch einmal: Wir haben im Dossier die nutzbewertungsrelevante Population entsprechend der COVID-19-Versorgungsverordnung korrekt selektiert und dargestellt. Entsprechend sind die Ergebnisse der PROVENT-Studie heranzuziehen. Hier haben wir die 83-prozentige Vermeidung von Erkrankungen in diesem sehr vulnerablen Kollektiv. Tixagevimab/Cilgavimab ist die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Option bei der COVID-19-Präexpositionsprophylaxe, und entsprechend sehen wir hier, um das noch einmal zu

unterstützen, einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Büchner. Für mich ist noch mal wichtig, Sie sagen, wenn man den – ich formuliere es jetzt einmal so – weiten Begriff Alter, COPD etc. pp. als Selektionskriterium nähme, hätten Sie 3.800. Aus diesen 3.800 haben Sie 519 extrahiert, die die engeren Kriterien bei aller ärztlichen Freiheit in der Beurteilung der Frage, wann ein Immundefizit vorliegt, erfüllen. Das sind die mit den immunkomprimierenden Grunderkrankungen, Autoimmunerkrankungen, anderen Immundefiziten, Infektionskrankheiten, malignen Neoplasien etc. pp. Das haben Sie in den mit der Stellungnahme nachgereichten Daten noch einmal plausibilisiert. Das konnte ich mir noch nicht ansehen. Das habe ich so richtig verstanden.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Genau, das haben wir getan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Dann an die Kliniker: Wir haben gerade die relevanten Krankheitsbilder beschrieben, aber trotzdem noch einmal: Für welche Patienten sehen Sie derzeit eine besondere Risikoneigung dergestalt, dass aus medizinischen Gründen keine oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID erzielt werden kann, und wo sehen Sie Kontraindikationen gegen eine klassische SARS-CoV-2-Impfung? Wir haben gerade eine ganze Reihe von Krankheitsbildern beschrieben. – Ich sehe als erstes Herrn Professor Wendtner, dann Herrn Professor Wörmann, wobei mir die Reihenfolge egal ist. Beginnen wir mit Herrn Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Aus klinischer Sicht muss man sagen, dass das Prinzip der Präexpositionsprophylaxe trotz vieler Impfstoffe, die verfügbar sind, ein wichtiges Prinzip ist. Aus Sicht der DGHO, aus Sicht des klinischen Onkologen haben wir insbesondere bei hämatologischen Neoplasien, dort wiederum insbesondere bei lymphatischen Neoplasien, oft ein Impfversagen, und diese Patienten können vier-, fünf-, sechsmal geimpft sein und entwickeln zumindest keine Antikörperantwort. Man darf sich dann trefflich über T-Zell-Immunität streiten, aber die ist schwer messbar.

Das heißt, verlässlich im klinischen Alltag ist dann die Antikörper-Response auf Impfung, und die ist bei ungefähr 50 Prozent, um ein Beispiel zu nennen, der CLL-Patient nach Grundimmunisierung nicht gegeben. Das heißt, ein Großteil dieser Patienten läuft ungeschützt in die Infektion hinein. Insofern hat die PROVENT-Studie wissenschaftlich eine Basis für die Anwendung geschaffen, die in den letzten Monaten bei den Hämatonkologen im Alltag in Deutschland sehr geübt wurde. Das ist sozusagen sehr positiv zu vermerken. Das Prinzip der PrEP ist aus meiner Sicht wichtig.

Dazu muss man ergänzend sagen – das hat Frau Dr. Büchner in ihrem Statement angedeutet –, die Anwendung von EVUSHELD, also Tixagevimab/Cilgavimab, ist in den letzten Monaten aufgrund der Virusvarianten, die wir haben, sehr deutlich rückläufig, wenn nicht sogar asymptotisch sich der Nulllinie nähernd, und die Expertenmeinung ist schon, dass wir aufgrund der neuen Varianten ein Problem haben, auch wenn die nur selten gemessen und sequenziert werden. Aber es gibt zumindest In-Vitro-Daten, die im klinischen Alltag einen doch sehr deutlichen Effizienzrücklauf vermuten lassen. Das sollte man der Ausgewogenheit halber auch hier in diesem Rahmen diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur unterstützen. Wir haben die Stellungnahme zusammen mit den Infektiologen gemacht, und es war Konsens, dass wir beide als Hämatologen und Onkologen hier auftreten dürfen, wobei Herr Wendtner auch Infektiologe ist, weil wir diejenigen sind, von denen alle der Überzeugungen sind, dass die am ehesten die Patienten betreuen, die von einer Präexplosionsprophylaxe profitieren

können. So waren auch die initialen Zahlen. Das heißt, wir haben die Patienten ausgesucht, die nicht auf Impfungen ansprechen oder von denen wir zum Beispiel wissen, dass sie eine sehr aggressive Therapie, allogene Stammzelltransplantation, CAR-T-Zellen machen wollten, und höchste Sorge hatten, dass wir die Patienten an COVID-19 verlieren. Denen haben wir diese Antikörper gegeben, also sehr selektiv für Patienten, von denen wir entweder wussten, dass sie auf Impfungen nicht angesprochen haben oder aber von denen wir mit höchster Wahrscheinlichkeit wussten, dass wir keine Zeit haben, auf eine Impfantwort zu warten.

Was Herr Wendtner auch schon gesagt hat, ist: Das Problem, das wir jetzt haben, ist, wir stehen hier mit unserer Glaubwürdigkeit und setzen uns für ein Präparat ein, von dem wir im Moment empfehlen, es nicht einzusetzen. In unserer Empfehlung sagen wir im Moment, dass wir nicht sicher sind, dass das Präparat ausreichend gegen die jetzigen Rekombinanten und Varianten wirkt, weil die Daten dafür nicht da sind oder wenn es In-vitro-Daten gibt, diese sogar negativ sind. Das heißt, im Wesentlichen sitzen wir hier, um zu sagen, Präexpositionsprophylaxe bei diesen Patienten ist sinnvoll. Wir wissen nicht, wann die nächste Rekombinante mit noch einem anderen Spike-Protein um die Ecke kommt. Das heißt, wir möchten das Konzept verfügbar haben, sind im Moment aber in der Situation, dass wir Tixagevimab/Cilgavimab nicht empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Bickel, dann Frau Kunz und Herr Vervölgyi. Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage zu der Patientenpopulation, die Sie selektiert haben. AstraZeneca gibt in der Stellungnahme an, dass 225 Patienten HIV-infiziert waren. Dazu würde ich gerne die Einschätzung der Kliniker erfragen. Patienten unter einer antiretroviralen Therapie, sind das auch diese Patienten, die für eine solche Therapie infrage kommen? Vielleicht auch ergänzend an Sie, den pharmazeutischen Unternehmer: Ist es so, dass die Patienten unter einer antiretroviralen Therapie standen? 225 Patienten sind fast die Hälfte der Patienten, die HIV hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Man muss klar sagen, ein gut kontrollierter HIV-Patient ist immunologisch eigentlich nicht sehr vulnerabel. Wir haben ein Problem bei HIV-Patienten, die keine ART einnehmen, sich insbesondere mit CD4-Counts unter 200 pro Mikroliter vorstellen. Das sind die Problempatienten, und insofern kann ich Ihnen nur zustimmen, Frau Bickel. Man muss dann sehr differenzieren, was für eine HIV-Population hier inkludiert wurde, weil, wie gesagt, ein Patient unter ART stehend, ein HIV-Patient, hat eigentlich eine normale immunologische Funktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann jetzt an den pU die 225, was waren das für welche?

Herr Dang (AstraZeneca): Der Einschluss in die Verordnungspopulation erfolgte nur bei Beeinträchtigung des Immunsystems, und den Klinikern wurde in der Case Report Form die Frage gestellt, ob eine Beeinträchtigung des Immunsystems aus verschiedenen Gründen vorlag oder nicht, sodass die Prüffärztinnen basierend auf dem patientenindividuellen Gesamtbild bei diesen Patientinnen entschieden haben, dass letztlich eine Beeinträchtigung des Immunsystems vorliegt. Es wurde also nicht nur explizit nach dem HIV-positiven Befund gefragt, sondern es ging um die Gesamtkonstellation der Patientinnen, sodass wir von diesen Patientinnen von einer relevanten Beeinträchtigung des Immunsystems ausgehen, aber nicht nur auf Basis des HIV-positiven Testes beispielsweise.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Haben Sie Zahlen, wie viele Patienten von den 225 unter einer antiretroviralen Therapie standen? Ehrlich gesagt, ich kann mir nicht so richtig vorstellen, dass alle diese Patienten solche Patienten wären, die für so eine Therapie in Frage kommen. Das ist schon ein sehr großer Anteil von Patienten in dieser Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dang.

Herr Dang (AstraZeneca): In der Stellungnahme haben wir dazu Daten nachgelegt. Wir sehen, dass bei acht Prozent immunsuppressive Wirkstoffe eingesetzt worden sind. Man muss aber sagen, dass die Beeinträchtigung des Immunsystems, diese ärztliche Ermessenseinschätzung der Prüferinnen hier im Vordergrund steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht spezifisch zu dieser Studie, aber ganz grundsätzlich haben wir Immundefizienten mit mehreren Parametern definiert. Das eine ist das, was Herr Wendtner gerade sagte, CD4-Counts. Wir haben einen zweiten objektiven Parameter, das ist Immunglobulin G unter vier Gramm pro Deziliter. Das ist ein Parameter, wo wir Immunglobuline grundsätzlich nach EMA-Vorgabe substituieren. Dann haben wir in den Leitlinien zu sekundären Immundefekten sechs Kriterien aufgestellt, wann von einer erhöhten Infektanfälligkeit auszugehen ist. Dazu gehören zum Beispiel rezidivierende Infekte oder rezidivierende Infekte mit demselben Erreger oder protrahierter Verlauf mit atypischen Infekterregern. Insofern haben wir klinisch durchaus einen gewissen Spielraum. Das kann ich in der Studie jetzt nicht erkennen. Ich wollte es nur deutlich machen. Es gibt neben den beiden Laborparametern ein klinisches Kriterium für Infektanfälligkeit, das aber in den Leitlinien – wir haben es in *Onkopedia* aufgeführt – relativ gut definiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Ich würde nachher noch eine andere Frage stellen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Meine Frage geht in die gleiche Richtung zu den nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers. Sie haben ein schönes Diagramm eingefügt, aus dem man erkennen kann, dass aus diesem Kriterium 3 495 Patienten stammen. Dieses Kriterium setzt sich aus dem Kriterium 1 und 2 zusammen, die der pharmazeutische Unternehmer definiert. Trotz allem sind bei dem Kriterium 4 von 324 Patienten Kriterium 1 und 2 nicht erfüllt. Wir haben uns gefragt, welche Patienten das sind, die weder eine immunsuppressive Erkrankung oder eine immunsuppressive Therapie haben, aber dennoch das Kriterium 3 erfüllen? Können Sie das noch einmal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer macht das? – Herr Dang?

Herr Dang (AstraZeneca): Genau, ich gehe auf die vier Selektionskriterien noch einmal genauer ein. Für die Selektion in diese Verordnungspopulation, die wir gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung im Dossier dargestellt haben, musste mindestens eines von vier Selektionskriterien vorliegen, die wir in der Studie PROVENT hatten. Das war dann dieses Ein-Kriterium-1-Vorliegen, eine immunsuppressive Erkrankung zu Baseline, Kriterium 2 Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline, Kriterium 3 Beeinträchtigung des Immunsystems durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarkstransplantation, Immundefizienz, HIV-Infektion, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten und Kriterium 4 Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf.

Ich gehe einmal detailliert auf die verschiedenen Kriterien ein, damit das verständlich ist: Kriterium 1, Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline: Dieses Vorliegen wurde über das Vorliegen der MedDRA-Systemorganklasse Erkrankungen des Immunsystems in der Erkrankungshistorie operationalisiert, ausgenommen Erkrankungen des Immunsystems, die allein auf der Basis des High-Level-Group-Terms allergische Erkrankungen erfasst wurden. Zu diesem Kriterium – es waren 25 Patientinnen, die dieses Kriterium erfüllt haben – wurde nur ein sehr kleines Spektrum relevanter

immunsuppressiver Grunderkrankungen abgebildet. Das wurde in der PROVENT-Studie so definiert. So haben wir beispielsweise Sarkoidose, Hypogammaglobulinämie hier drin. Wie Sie aber gesehen haben, wird der Großteil der Verordnungspopulation über Kriterium 3, die Beeinträchtigung des Immunsystems, selektiert, das eine Vielzahl weiterer immunsuppressiver Erkrankungen berücksichtigt.

Kriterium 2, Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline: Hier erfolgte die Operationalisierung über Arzneimittel zu Baseline, die zu den therapeutischen Untergruppen antineoplastische Mittel oder Immunsuppressiva der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation gehören. Das waren 163 Patientinnen, die dieses Kriterium erfüllt haben.

Kriterium 3, die Beeinträchtigung des Immunsystems: Wie ich eben ausgeführt habe, wurde diese Beeinträchtigung des Immunsystems in der Case Report Form explizit an die Ärztinnen gefragt bzw. von Prüferärztinnen eingeschätzt und dokumentiert. Das war also die prüferärztliche Befundung einer Beeinträchtigung des Immunsystems, basierend auf einer ganzheitlichen, vollumfassenden patientenindividuellen Berücksichtigung der Historie und der Untersuchungsbefunde, also dieses patientenindividuelle Gesamtbild, das wir sagen. Hier wurden wesentlich mehr Erkrankungen berücksichtigt, als per Definition in Kriterium 1 bei den immunsuppressiven Erkrankungen abgebildet wurden. Hier waren zum Beispiel die hämatologischen Erkrankungen dabei, es waren Organtransplantationen usw. dabei.

Nun zum Kriterium 4, der Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf: Das Kriterium traf auf zehn Patientinnen zu. Die Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe wurde ebenfalls in der Case Report Form abgefragt und dokumentiert. Darüber hinaus wurden in der Verordnungspopulation nur die Patientinnen berücksichtigt, die mindestens einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf zu Baseline besaßen. Die Risikofaktoren für schwere COVID-19 ähneln denen aus früheren Verfahren. Ich nenne jetzt nur einige Beispiele: Adipositas, chronische Niereninsuffizienz, Diabetes usw. Das war aber nur bei gleichzeitigem Vorliegen der Kontraindikation relevant, also kein primäres Selektionskriterium.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dang. – Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Das war sehr interessant. Ich habe dazu eine konkrete Nachfrage. Unter die Patienten fallen, wie Sie es jetzt beschrieben haben, auch Patienten mit Glucocorticoid-Therapie. Können Sie sagen, wie viele Patienten von diesen 324 aufgrund der Einnahme von Glucocorticoiden eingeschlossen wurden und wie hoch die Glucocorticoid-Therapie oder Dosierung war? Kann man das sagen?

Herr Dang (AstraZeneca): Wir sehen, dass bei der überwiegenden Anzahl der Patientinnen in dieser Verordnungspopulation 495 Patientinnen bzw. 95,4 Prozent der dargestellten Patientinnen dieser Einschluss über die Beeinträchtigung des Immunsystems erfolgt ist. Das heißt über die ärztliche Ermessensentscheidung des patientenindividuellen Gesamtbildes, die ergab, dass die Ärztinnen eine Beeinträchtigung des Immunsystems befundet haben, sodass es jetzt schwierig ist, alleine auf der Basis von Glucocorticoiden zu sagen, dass das für die Patientinnen der ausschlaggebende Grund war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, Sie können dazu keine Angaben machen – rein theoretisch jenseits der Frage, ob es der ausschlaggebende Grund gewesen sein könnte.

Herr Dang (AstraZeneca): Das müssten wir uns noch einmal anschauen und mitnehmen. Aber im Vordergrund steht diese Beeinträchtigung des Immunsystems.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Okay. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, danach wieder Frau Bickel.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht um Ihre Frage zu beantworten, Herr Hecken, die Sie gerade hatten, ob man das noch herausfinden kann: Der CRF gibt das tatsächlich nicht her. Es gibt dieses Kriterium im CRF, wie Herr Dang gerade vorgestellt hat. Eine weitere Aufteilung dessen liegt eigentlich nicht vor. Das ist auch ein Punkt, warum Angaben zur Dosierung etc. aus den Angaben, die wir im CRF gefunden haben, nicht vorliegen können.

Ich hatte die gleiche Frage wie Frau Kunz. Die haben wir uns schon gestellt, als wir die Dossierbewertung gemacht haben, aber leider war das aus dem Dossier so weit nicht herauszufinden. Das ist der Grund, warum wir in unserer Dossierbewertung so vorgegangen sind. Frau Büchner, Sie haben jetzt gesagt, dass das ein Missverständnis war. Das mag sein. Das lag aber vor allen Dingen daran, dass die Informationen im Dossier nicht hinreichend waren, um das gut einschätzen zu können. Wir mussten dann auf der Basis des CRF überlegen, wie es hätte vonstattengegangen sein können und sind zu der Einschätzung gekommen, dass wir auf der Basis der Informationen, die wir haben, nicht abschätzen können, ob das die richtige Population ist.

Mit den Angaben, die Sie jetzt in der Stellungnahme gemacht haben, wird das alles deutlicher. Das hätten wir uns alles schon im Dossier gewünscht. Die Punkte, die gerade angesprochen worden sind, was die HIV-Patienten und die Dosierung von verschiedenen Therapien angeht, hätte ich jetzt auch gestellt. Aber das haben Sie schon beantwortet, dass diese Informationen nicht vorliegen können.

Ich wollte noch etwas zu dieser patientenindividuellen Einschätzung der Immunsuppression sagen. Das hat Herr Dang schon mehrfach gesagt. Das Problem ist, dass wir hier eine multinationale Studie haben und die Frage ist, ob das überall gleich gehandhabt wird. Es ist notwendig oder zumindest sinnvoll, das möglichst objektiv zu operationalisieren. Das ist in dem Fall nicht erfolgt, wie man an dem Kriterium sehen kann. Das ist relativ breit, und man kann auch nicht wirklich noch tiefer hineingehen, um das besser zu verstehen. Deshalb wäre meine Frage an die Kliniker: Wie international gleich sind die Kriterien zur Einschätzung, ob man Patienten eine PrEP geben würde oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte, Herr Wendtner oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann ganz vorsichtig anfangen. Ich kann Ihnen das nicht sagen. Ich glaube, dass die Einschätzung unterschiedlich ist. Ich glaube aber auch, dass unsere Einschätzung 2023 anders als 2020 war. Ich glaube, dass wir damals sehr viel größere Ängste hatten, uns eher eingesetzt hätten und dass wir uns jetzt mit einer hohen Lernkurve, auch mit den jetzigen Varianten und Rekombinanten und deren Verläufen anders verhalten würden. Das erklärt Ihre Frage nicht, aber erläutert vielleicht, warum wir so vorsichtig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich kann die Frage nicht global beantworten, aber zumindest in der Interaktion mit europäischen Kollegen kann ich Ihnen sagen, dass da doch ein großer Konsensus besteht, dass vielleicht mehr – sage ich einmal – hämatologische Neoplasien – jetzt für die Onkologie gesprochen – als solide Entitäten im Fokus des Schutzes durch eine PrEP stehen. Herr Professor Wörmann hat schon ausgeführt, organtransplantierte Patienten sind eine Höchststrisikogruppe. Bei Dialyse-Patienten gibt es auch einen gewissen Konsens, dass diese geschützt werden müssten und natürlich auch Patienten mit schweren pulmonalen Vorschädigungen, also Fibrose-Erkrankungen etc. Das sind alles vulnerable Kollektive, die mit PrEP auch international behandelt wurden. Von daher mag man sich über Nuancen streiten, ob IgG-Spiegel bei vier oder CD4-Counts von jedem Land akzeptiert werden, aber ich glaube, im Großen gibt es einen Konsens, wer geschützt werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Herr Vervölgyi, zurück an Sie.

Herr Dr. Vervölgyi: Danke. Das reicht mir so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann Frau Bickel und anschließend Frau Kunz. Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe trotzdem noch eine Frage. Ganz klar ist mir immer noch nicht, wie das in der Studie gelaufen ist. Der Arzt sollte erst den Patienten einstufen, dass er immungeschwächt ist, und dann ist er auf die verschiedenen Kriterien sortiert? Dann sollte er die verschiedenen Kriterien ankreuzen, oder waren die Kriterien als erstes? Das ist mir noch nicht klar, wie das in der Studie abgelaufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dang.

Herr Dang (AstraZeneca): Im Allgemeinen muss man sagen, dass der Fokus der Studie an sich nicht auf den immunsupprimierten Patientinnen lag, aber in der Case Report Form gab es diese Frage nach einem erhöhten Risiko für inadäquate COVID-19-Impfantwort, und darunter konnte man die Beeinträchtigung des Immunsystems aus verschiedensten Gründen ankreuzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Die erste Frage war: Ist eine inadäquate Immunantwort auf eine COVID-19-Impfung zu erwarten? Das war die erste Frage, die gestellt wurde.

Herr Dang (AstraZeneca): Die erste Frage in diesem Teil der Case Report Form, also besteht ein erhöhtes Risiko für eine inadäquate Covid-19-Impfantwort?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Na gut. Das nehme ich jetzt erst einmal so mit. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker. Es geht hier vor allen Dingen um Patienten mit Polymedikation, und da war unsere Frage, wie Sie das Risiko von Interaktionen bei Patienten mit Polymedikation einschätzen und wie dann die Therapieentscheidung fällt, ob man sich für die Präexpositionsprophylaxe entscheidet oder gegebenenfalls das Risiko einer Infektion mit einer anschließenden sofortigen antiviralen Therapie, zum Beispiel mit Remdesivir, in Kauf nimmt, also was da die Entscheidungskriterien sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Das Interaktionspotenzial von Immunglobulinen mit laufenden Medikationen ist eher als vernachlässigbar einzuschätzen. Das Problem, das Sie eher alternativ ansprachen, Frau Kunz, ob man sozusagen eine PEP statt einer PrEP machen würde, also eine Postexpositionsprophylaxe, zum Beispiel mit Paxlovid. Da ist es eher so, dass wir gewisse Interaktionen sehr genau beachten müssen. Stichwort DOAKs und Paxlovid, das ist eine Problemzone. Die PEP ist sozusagen nicht in jedem Fall die bessere Alternative zu einer PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab. Das halte ich eher für eine sehr gut verträgliche – das kam auch in der Studie heraus – prophylaktische Therapieoption.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Frau Kunz, Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank. Meine Frage zielte weniger auf die PEP ab, weil es klar ist, dass das Interaktionspotenzial da noch größer ist, sondern eher auf die Abwägung. Geht man das Risiko ein, dass es doch zu einer Infektion kommt und behandelt anschließend antiviral, zum Beispiel mit Remdesivir in Alternative zur Präexpositionsprophylaxe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wendtner und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Es wäre die schlechtere Alternative, die Infektion abzuwarten und dann zu reagieren. Bei unseren Patienten, die vulnerabel sind, sind die Risiken sehr viel höher einzuschätzen. Man kann auch nicht erwarten, dass man durch eine PEP einen Rescue erzielt. Die PrEP ist in jedem Fall besser und wie gesagt auch von der Verträglichkeit sehr gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum Zeitpunkt der Zulassung haben wir die PrEP bei den Patienten empfohlen, die wir vorhin charakterisiert haben. Im Moment sind wir in einer etwas anderen Situation. Da müssen wir die Intervention wählen, wenn ein Patient symptomatisch ist. Aber speziell in der Gruppe, die wir als Patienten hier vertreten, haben wir uns für die PrEP entschieden. Ich sage es auch ganz konkret, es macht keinen Sinn jemanden stammzellzutransplantieren, damit COVID auf der Station zu haben und zu warten, ob er die halbe Station noch angesteckt hat. So konnten wir zu dem Zeitpunkt nicht arbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Nein, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine.

Frau Dr. Kunz: Entschuldigung, ich hätte noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie beanspruchen einen Zusatznutzen für den Endpunktanteil an Patienten mit COVID-spezifischen Symptomen bis Tag 28. Können Sie etwas zu der COVID-Therapie im Vergleichsarm sagen? Welche Therapie wurde den Patienten nach nachgewiesener COVID-Infektion angeboten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich habe gerade in mein Team geschaut. Das müssen wir herausuchen, wenn Sie uns eine Minute geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir geben Ihnen die Minute. Sie schauen alle sehr entspannt.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Das täuscht, Herr Professor Hecken. Ich weiß nicht, ob wir das jetzt auf die Schnelle finden, sonst würden wir das nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bis Freitag. – Frau Kunz, weitere Fragen? – Danke. Frau Büchner, dann dürfen Sie zusammenfassen.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich möchte nicht groß zusammenfassen. Was ich vielleicht ergänzen möchte, weil es um die Wirksamkeit und die Varianten ging: Vor zwei Wochen wurde die STIKO-Empfehlung upgedatet, und Tixagevimab/Cilgavimab ist nach wie vor in der Präexpositionsprophylaxe von der STIKO empfohlen. Es ist nach wie vor drin, weil der Wert dieser Therapieoption in diesem dynamischen Umfeld gesehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann ist, glaube ich, alles gesagt. Dann bedanke ich mich beim pU, selbstverständlich bei den beiden klinischen Experten, bei denjenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das einbeziehen, und zu dieser Behandlung im Vergleichsarm bei den Patienten Tag 28 bekommen wir bis Freitag noch einige Angaben. An der Stelle wünsche ich Ihnen einen schönen Resttag, jedenfalls denjenigen, die nicht weiter bei uns bleiben. Ich unterbreche die Sitzung für 14 Minuten, und dann machen wir weiter mit BBS und Setmelanotid. Schönen Tag noch für den Rest.

Schluss der Anhörung: 13:46 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-164 Tixagevimab/Cilgavimab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Tixagevimab/Cilgavimab Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tixagevimab/ Cilgavimab N/N EVUSHELD™	Zugelassenes Anwendungsgebiet: „EVUSHELD wird angewendet zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).“
Casirivimab/ Imdevimab N/N Ronapreve®	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. - Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-164 (Tixagevimab/Cilgavimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 2. August 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	9
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	26
Referenzen.....	30
Anhang.....	31

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mAbs	monoclonal antibodies
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PrEP	pre-exposure prophylaxis
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SAE	serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prä- oder Post-Expositions-Prophylaxe einer COVID-19-Erkrankung* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 25.06.2021 durchgeführt, die folgende am 20.07.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1993 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Hirsch C et al., 2022 [1].

SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies to prevent COVID-19

Fragestellung

To assess the effects of SARS-CoV-2-neutralising mAbs, including mAb fragments, to prevent infection with SARS-CoV-2 causing COVID-19; and to maintain the currency of the evidence, using a living systematic review approach.

Methodik

Population:

- people of any age, gender, or ethnicity
- participants without defined exposure, or with potential exposure to SARS-CoV-2, but who did not have a confirmed diagnosis of COVID-19 (virus antigens or RNA detected). For PrEP, we included participants regardless of SARSCoV-2 antibody serostatus and for PEP, we included SARS-CoV-2 antibody seronegative participants.
- We did not exclude studies based on age, gender, ethnicity, or setting. We excluded studies that evaluated mAbs to prevent infection from other coronavirus diseases (e.g. SARS or MERS), or other viral diseases, such as influenza. If studies enrolled populations with mixed viral diseases, we only included these if trial authors provided subgroup data for participants with COVID-19.

Intervention:

We included the following interventions.

- SARS-CoV-2-neutralising mAbs, including mAb fragments.
- Combinations of SARS-CoV-2-neutralising mAbs.

Kontrolle:

- Any mAb prophylaxis compared with a control intervention, for example, vaccinations, drug prophylaxis (including but not limited to hydroxychloroquine, remdesivir), standard or hyperimmune immunoglobulin, convalescent plasma, other prevention strategies (e.g. protective clothing, face masks, social distancing), complementary medicine (e.g. quercetin, elderberry, zinc), or others.
- Any mAb prophylaxis compared with no prophylaxis or placebo.

Co-interventions were allowed, but these must have been comparable between intervention groups.

We included studies that compared several mAbs or mAb fragments with each other and another prophylaxis, placebo or no prophylaxis, as well as studies that compared several doses of one type of mAb or mAb fragments with another prophylaxis, placebo, or no prophylaxis.

Endpunkte:

confirmed COVID-19 infections;

development of COVID-19 symptoms;

death from any cause; – hospital admission; – quality of life; – unwanted effects, such as infections and cardiac disorders; – serious unwanted effects, such as life-threatening hospitalisation, disability, or death.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane COVID-19 Study Register, MEDLINE, Embase, and three other databases on 27 April 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2 tool; GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Pre-exposure prophylaxis (2 Studien): BLAZE-2; O'Brien 2021

BLAZE-2 (published data only)

Cohen MS, Nirula A, Mulligan M, Novak R, Marovich M, Stemer A, et al. Bamlanivimab prevents COVID-19 morbidity and mortality in nursing-home setting, 2021. www.croiconference.org/abstract/bamlanivimab-prevents-covid-19-morbidity-andmortality-in-nursing-home-setting/ (accessed 1 June 2022).

* Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novak RM, Marovich M, Yen C, et al. Effect of bamlanivimab vs placebo on incidence of COVID-19 among residents and staff of skilled nursing and assisted living facilities: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326(1):46-55. [DOI: 10.1001/jama.2021.8828]

Knorr J, Tuttle JL, Sabo JA, East DH, Price KL, Shen L. Innovative clinical trial design and delivery: a phase 3 COVID-19 postexposure prophylaxis study in skilled nursing and assisted living facilities (BLAZE-2). *Trials* 2021;22:726. [DOI: 10.1186/s13063-021-05699-3]

O'Brien 2021 (published data only)

Hassan H, Turner K, Davis J, Ganguly S, Irvin S, Partridge M, et al. P-071: pharmacokinetics and immunogenicity assessment of a single subcutaneous dose of casirivimab and imdevimab in household contacts of SARS-CoV-2 infected persons. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics* 111;:S5-S80. [DOI: 10.1002/cpt.2521]

O'Brien M, Forleo-Neto E, Chen KC, Isa F, Heimann I, Sarkar N, et al. Casirivimab with imdevimab antibody cocktail for COVID-19 prevention: interim results, 2021. www.croiconference.org/abstract/casirivimab-with-imdevimab-antibody-cocktailfor-covid-19-prevention-interim-results/ (accessed 1 June 2022):abstract no. 123.

O'Brien M, Forleo-Neto E, Musser B, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination for Covid-19 prevention. *medRxiv [Preprint]* 2021. [DOI: 10.1101/2021.06.14.21258567]

O'Brien M, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al. COVID-19 prevention with subcutaneous administration of the monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab: subgroup analysis in participants with cardiovascular disease and diabetes. *American Heart Journal* 2021;242:172-173, abstract no. 099. [DOI: 10.1016/j.ahj.2021.10.067]

O'Brien M, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan KC, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination in early SARS-CoV-2 infection. *medRxiv [Preprint]* 2021. [DOI: 10.1101/2021.06.14.21258569]

O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan KC, et al. Effect of subcutaneous casirivimab and imdevimab antibody combination vs placebo on development of symptomatic COVID-19 in early asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327(5):432-41. [DOI: 10.1001/jama.2021.24939]

* O'Brien M, Forleo-Neto E, Musser B, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;385:1184-95. [DOI: 10.1056/NEJMoa2109682]

Charakteristika der Population:

- One study (5197 people) compared tixagevimab/cilgavimab to placebo. Participants had been exposed to wild-type, Alpha, Beta, and Delta variants.
Tixagevimab/cilgavimab: – reduces development of symptoms; – probably reduces number of people infected; – may reduce number of hospital admissions; – may have little or no effect on deaths from any cause, unwanted effects (any severity), and serious unwanted effect. We found no data for quality of life, or mild and severe unwanted effects.
- One study (969 people) compared casirivimab/imdevimab to placebo. Participants may have been exposed to wild-type, Alpha, and Delta variants. Casirivimab/imdevimab: – may reduce number of people infected and development of symptoms; – resulted in no deaths; – may increase unwanted effects (any severity) slightly; – we are uncertain whether casirivimab/imdevimab may have an effect on severe and serious unwanted effects.
We found no data for number of people with COVID-19 within 30 days, development of symptoms within 30 days, hospital admissions within 30 days, quality of life, and mild unwanted effects.

Qualität der Studien:

- Siehe Summary of findings (Anhang)

Studienergebnisse:

- Pre-exposure prophylaxis Tixagevimab/cilgavimab versus placebo
One study evaluated tixagevimab/cilgavimab versus placebo in participants exposed to SARS-CoV-2 wild-type, Alpha, Beta, and Delta variant. About 39.3% of participants were censored for efficacy due to unblinding and 13.8% due to vaccination. Within six months, tixagevimab/cilgavimab probably decreases infection with SARS-CoV-2 (risk ratio (RR) 0.45, 95% confidence interval (CI) 0.29 to 0.70; 4685 participants; moderate-certainty evidence), decreases development of clinical COVID-19 symptoms (RR 0.18, 95% CI 0.09 to 0.35; 5172 participants; high-certainty evidence), and may decrease admission to hospital (RR 0.03, 95% CI 0 to 0.59; 5197 participants; low-certainty evidence). Tixagevimab/cilgavimab may result in little to no difference on mortality within six months, all-grade AEs, and SAEs (lowcertainty evidence). Quality of life was not reported.
- Casirivimab/imdevimab versus placebo
One study evaluated casirivimab/imdevimab versus placebo in participants who may have been exposed to SARS-CoV-2 wild-type, Alpha, and Delta variant. About 36.5% of participants opted for SARS-CoV-2 vaccination and had a mean of 66.1 days between last dose of intervention and vaccination. Within six months, casirivimab/imdevimab may decrease infection with SARS-CoV-2 (RR 0.01, 95% CI 0 to 0.14; 825 seronegative participants; low-certainty evidence) and may decrease development of clinical COVID-19 symptoms (RR 0.02, 95% CI 0 to 0.27; 969 participants; low-certainty evidence). We are uncertain whether casirivimab/imdevimab affects mortality regardless of the SARS-CoV-2 antibody serostatus. Casirivimab/imdevimab may increase all-grade AEs slightly (RR 1.14, 95% CI 0.98 to 1.31; 969 participants; low-certainty evidence). The evidence is very uncertain about the effects on grade 3 to 4 AEs and SAEs within six months. Admission to hospital and quality of life were not reported.

Anmerkung/Fazit der Autoren

For PrEP, there is a decrease in development of clinical COVID-19 symptoms (high certainty), infection with SARS-CoV-2 (moderate certainty), and admission to hospital (low certainty) with tixagevimab/cilgavimab. There is low certainty of a decrease in infection with SARS-CoV-2, and development of clinical COVID-19 symptoms; and a higher rate for all-grade AEs with casirivimab/imdevimab.

For PEP, there is moderate certainty of a decrease in infection with SARS-CoV-2 and low certainty for a higher rate for all-grade AEs with bamlanivimab. There is high certainty of a decrease in infection with SARS-CoV-2, development of clinical COVID-19 symptoms, and a higher rate for all-grade AEs with casirivimab/imdevimab.

Although there is high-to-moderate certainty evidence for some outcomes, it is insufficient to draw meaningful conclusions. These findings only apply to people unvaccinated against COVID-19. They are only applicable to the variants prevailing during the study and not other variants (e.g. Omicron). In vitro, tixagevimab/cilgavimab is effective against Omicron, but there are no clinical data. Bamlanivimab and casirivimab/imdevimab are ineffective against Omicron in vitro.

Further studies are needed and publication of four ongoing studies may resolve the uncertainties.

Kommentare zum Review

Es warden hier nur die Ergebniss zur PreP dargestellt.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Lynch JB et al., 2020 [2].

Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Infectious Diseases Society of America Guidelines on Infection Prevention for Healthcare Personnel Caring for Patients With Suspected or Known Coronavirus Disease 2019

Zielsetzung/Fragestellung

Our objective was to develop evidence-based rapid guidelines intended to support healthcare personnel (HCP) in their decisions about infection prevention when caring for patients with suspected or known coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Anlage I** Repräsentatives Gremium: kein Patientenvertreter;
- Anlage II** Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Anlage III** Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Anlage IV** Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Anlage V** Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Anlage VI** Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Anlage VII** OVID Medline and Embase were searched to identify all relevant English language studies from inception to 14 April 2020 related to COVID-19 using the newly developed MeSH term. In certain circumstances, searches were also conducted to identify relevant literature including Google Scholar, World Health Organization (WHO), and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) websites. Horizon scans were performed daily during the evidence assessment and recommendation process to locate additional gray literature and manuscript preprints from Medrxiv.

LoE/GoR

- Anlage VIII** Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs
- Anlage IX** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)
- Anlage X** As per GRADE methodology, recommendations are labeled as “strong” or “weak/conditional”. The words “we recommend” indicate strong recommendations and “we suggest” indicate conditional recommendations.

Abbildung 1 provides the suggested interpretation of strong and weak/conditional recommendations for patients, clinicians, and healthcare policymakers. In some situations where the evidence was judged insufficient to provide a clear direction “for” or “against” a particular management strategy, the panel decided to make a “no recommendation.”

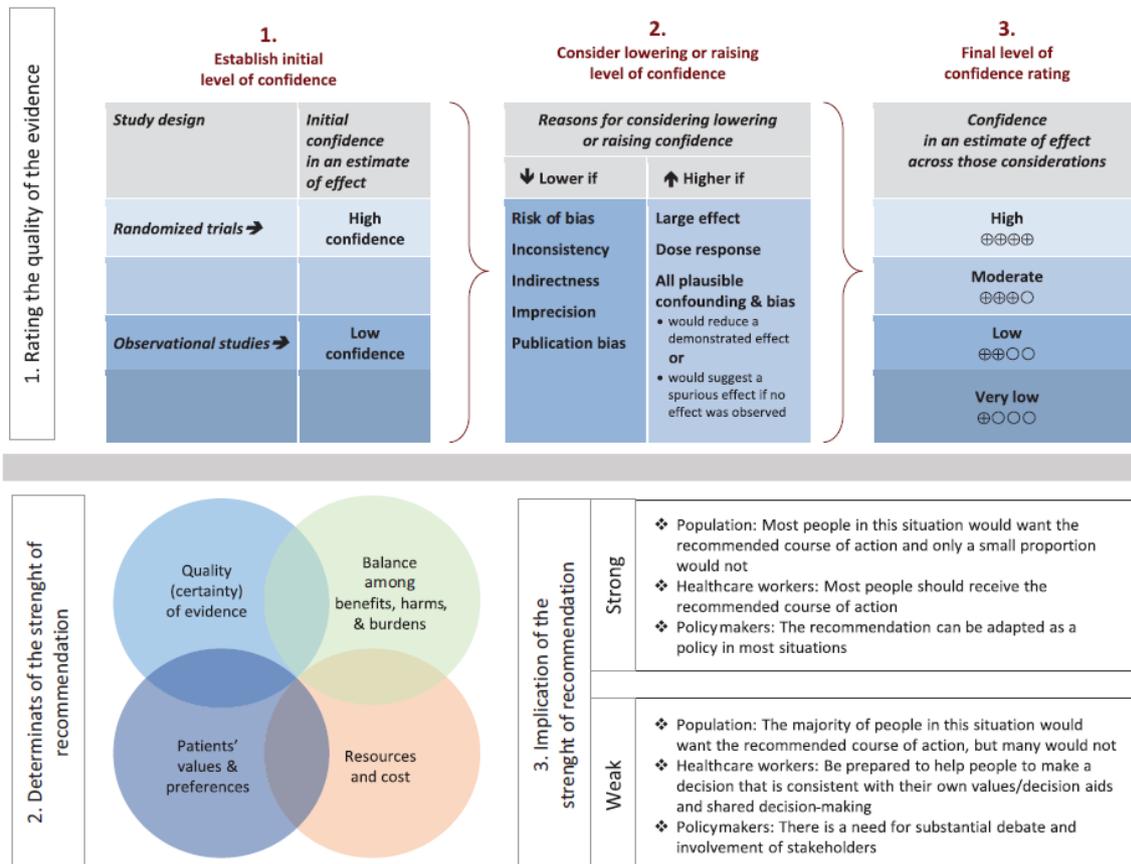


Figure 2. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodology. Unrestricted use of the figure granted by the US GRADE Network.

Sonstige methodische Hinweise

Anlage XI In addition, given the need for an urgent response to a major public health crisis, the methodological approach was modified according to the Guidelines International Network/McMaster checklist for the development of rapid recommendations

Anlage XII Using a combination of direct and indirect evidence, the panel was able to provide recommendations for 8 specific questions on the use of personal protective equipment (PPE) for HCP who provide care for patients with suspected or known COVID-19. Where evidence was lacking, attempts were made to provide potential avenues for investigation. Significant gaps in the understanding of the transmission dynamics of Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) remain, and PPE recommendations may need to be modified in response to new evidence.

Definitions

Surgical Masks: Masks with or without plastic shields are used as a physical barrier to protect the user from hazards, such as splashes of large droplets of blood or body fluids. Surgical masks also protect other people against infection from the person wearing the surgical mask. Such masks trap large particles of body fluids that may contain bacteria or viruses expelled by the wearer (14). Surgical masks and medical masks are used interchangeably in this document.

Respirator: Devices used to protect HCP from airborne particles that can lead to infection. This includes N95 filtering facepiece respirators and higher-level “mask-like” respirators (eg, N99, N100) and powered air-purifying respirators (PAPRs) and controlled air-purifying respirators.

Donning and Doffing Procedures: Donning refers to the practice of putting on PPE. Doffing refers to the practice of taking off PPE.

Crisis Standards of Care

Conventional capacity: Usual supplies available and used (1).

Contingency capacity: Conservation, adaptation, and substitution of supplies with occasional reuse of select supplies.

Crisis capacity: Critical supplies lacking. **PPE extended use:** The use of PPE for greater than a single patient encounter and without removing the PPE, with or without the use of additional devices (eg, a face shield over a surgical mask). Recommended for use only in contingency or crisis capacity settings (3).

PPE reuse: The use of PPE that is doffed after each patient encounter and redonned after a period of time and/or a processing step. Recommended for use only in contingency or crisis capacity settings (3).

Recommendations

For all recommendations listed below, the panel emphasizes the importance of “appropriate PPE,” which includes gowns, gloves, and eye protection and adherence to standards for donning and doffing to minimize transmission.

ROUTINE PATIENT CARE

In Conventional Settings

Recommendation 1:

The IDSA guideline panel recommends that HCP caring for patients with suspected or known COVID-19 use either a surgical mask or N95 (or N99 or powered airpurifying respirator) respirator as part of appropriate PPE.*

Strong recommendation, moderate certainty of evidence.

In Contingency or Crisis Capacity Settings

Recommendation 2:

While in contingency or crisis capacity settings (respirator shortages), the IDSA guideline panel recommends that HCP caring for patients with suspected or known COVID-19 use a surgical mask or reprocessed respirator instead of no mask as part of appropriate PPE.*

Strong recommendation, moderate certainty of evidence.

Summary of the Evidence

Direct evidence from the early stages of the COVID-19 pandemic provides information about the risk of infection among HCP and the effectiveness of N95 respirators and surgical masks. According to these studies, approximately 30% of unprotected HCP (wearing no masks) exposed to COVID-19 patients developed infection (15). In a retrospective cohort study that compared HCP wearing N95 respirators (N = 278) caring for high-risk COVID-19 patients with unmasked HCP (N = 213) caring for low-risk patients, 10/213 unmasked HCP became infected compared with 0/278 who wore N95 respirators (16). Overall, rates of infections in HCP were 3 times higher compared with the general population, likely due to inadequate PPE practices, although the most frequent failure mechanism (lack of proper masks, face shield, or contact precautions such as hand washing) remains unclear (17). Indirect evidence from the SARS epidemic was used to inform the question about the effectiveness of masks. Based on an existing systematic review of 5 observational studies in HCP, wearing any mask (surgical mask or N95 respirator) demonstrated a large reduction in the risk of developing infection (surgical masks: odds ratio [OR], 0.13; 95% confidence interval [CI], .03–.62 or N95 respirator: OR, 0.12; 95% CI, .06–.26) (18) (Table 1; *siehe Anhang*). Studies that compared N95 respirators with surgical masks on rates of SARS infection failed to show or exclude a beneficial effect (OR, 0.86; 95% CI, .22–3.33) on rates of SARS infections. Four studies compared N95 respirators with surgical masks for prevention of viral respiratory infections (VRIs) also failed to show or exclude a beneficial effect (OR, 0.94; 95% CI, .80–1.11) (19) (see Table 2 and Supplementary Figure 2; *siehe Anhang*).

Other Considerations

Evidence to support the use of N95 respirators or surgical masks (compared with no masks) was based on observational studies that showed a very large reduction in the risk of infection during the SARS outbreak. The overall certainty of evidence was moderate. The quality of data on the use of N95 respirators compared with surgical masks for SARS or other VRIs was low or very low. If N95 respirators are used and the supply is in a contingency state, access may be mitigated by extending use (covering the respirator with a face shield or mask) over >1 patient encounter. The limitations of the evidence included small numbers of events, recall bias, and data on all viral infections (not limited to coronavirus).

In Conventional, Contingency, or Crisis Capacity Settings

Recommendation 3:

The IDSA guideline panel makes no recommendation for the use of double gloves vs single gloves for healthcare PPE.*

Knowledge gap.

Recommendation 4:

The IDSA guideline panel makes no recommendation for the use of shoe covers vs no shoe covers for HCP caring for patients with suspected or known COVID-19 as part of appropriate PPE.*

Knowledge gap.

AEROSOL-GENERATING PROCEDURES

In Conventional Settings

Recommendation 5:

The IDSA guideline panel recommends that HCP involved with aerosol-generating procedures on suspected or known COVID-19 patients use an N95 (or N99 or powered air-purifying respirator) respirator instead of a surgical mask as part of appropriate PPE.*

Strong recommendation, very low certainty of evidence.

Comment: Despite the very low-quality and indirect evidence supporting this recommendation, the IDSA guideline panel placed a high value on avoiding serious harms to exposed HCP.

Summary of the Evidence

There was no direct evidence on AGPs and rates of COVID-19 infection among HCP. Indirect evidence from the SARS epidemic was used to inform this recommendation. Based on observational data, among infected HCP with SARS, exposure to an AGP such as tracheal intubation was associated with a higher risk of infection (33). Evidence from laboratory simulation data also provided indirect evidence on the viability of aerosolized SARS-CoV-2 (34). Additionally, data on environmental contamination was obtained by sampling various surfaces and air samples from confirmed COVID-19 patient rooms: 87% (13/15) of room sites (including air exhaust outlet fans) returned positive SARS-CoV-2 on reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) results and 60% (3/5) of toilet sites (including toilet bowl, sink, and door handle) returned positive SARS-CoV-2 on RT-PCR results. Air samples were negative despite the extent of environmental contamination (35).

Other Considerations

Evidence to support the use of N95 or higher-level respirators instead of surgical masks for HCP involved in AGPs was based on observational studies and experimental laboratory data. The overall certainty of evidence was very low due to limitations in the retrospective observational data and recall bias. However, the IDSA guideline panel made a strong recommendation for N95 or higher-level respirators, placing a high value on preventing infection among HCP.

In Contingency or Crisis Capacity Settings

Recommendation 6:

While in contingency or crisis capacity settings (respirator shortages), the IDSA guideline panel suggests that HCP involved with aerosol-generating procedures on suspected or known COVID-19 patients use a reprocessed N95 respirator for reuse instead of surgical masks as part of appropriate PPE.*

Conditional recommendation, very low certainty evidence.

Summary of the Evidence

No direct evidence was found on infection rates among HCP using reprocessed and reused N95 respirators. Furthermore, indirect evidence from other pandemic outbreaks also did not reveal empiric data on infection rates. Indirect evidence on reprocessing strategies that use ultraviolet (UV) radiation, heat, 70% ethanol, or vaporized hydrogen peroxide (VHP) was used to inform this recommendation. These data were taken from experiments under laboratory conditions or anecdotal reports on reprocessing and reuse of N95 respirators with COVID-19 patients from different medical centers in the United States.

Three studies conducted in a laboratory setting using VHP showed effective decontamination of N95 respirators with no observable physical changes and no degradation to the filtration media after up to 30–50 cycles of exposure to VHP. However, after 20 cycles, the elastic straps became stiffer and there were concerns about respirator fit and comfort (40–42). UV germicidal irradiation (UVGI) to decontaminate and reuse N95

respirators showed similar results in up to 20 decontamination cycles with no effect on filtration efficacy in various laboratory studies (40, 43–45). However, there was discrepancy in fit testing after 10–20 cycles of UVGI, depending on the model of N95 respirator tested (44). Furthermore, anecdotal reports from hospitals that used UVGI for N95 decontamination showed that up to 50 cycles was acceptable before significant degradation in filtration efficiency was noted but that the average number of times masks were reused before fit testing failures was 3 (46).

Dry heat as a decontamination method was used in 4 studies reporting that heat administered at temperatures of 70°C–80°C had no effect on the filtration efficiency or degradation of the N95 respirator (45, 47, 48). In 1 study, N95 respirator fit was impaired; therefore, only 2 reuses after heat decontamination are recommended (49).

Other Considerations

No studies that evaluated the effectiveness of reprocessed masks on prevention of COVID-19 infection among HCP were found. The available evidence to inform this recommendation included anecdotal reports and experiments under laboratory conditions to assess mask integrity, filtration efficiency (filter aerosol penetration, airflow resistance), and fit performance of various reprocessing strategies. The overall certainty of evidence was very low due to the following limitations: no comparison of reprocessed N95 respirators with new or unprocessed N95 respirators and no direct evidence on infection rates using reprocessed masks.

Recommendation 7:

While in contingency or crisis settings (respirator shortages), the IDSA guideline panel recommends that HCP involved with aerosol-generating procedures on suspected or known COVID-19 patients add a face shield or surgical mask as a cover for the N95 respirator to allow for extended use as part of appropriate PPE.*

Strong recommendation, very low certainty evidence.

Comment: This recommendation assumes correct doffing sequence and hand hygiene are performed before and after removing the face shield or surgical mask covering the respirator.

Recommendation 8:

While in contingency or crisis settings (respirator shortages), the IDSA guideline panel suggests that HCP involved with aerosol-generating procedures on suspected or known COVID-19 patients add a face shield or surgical mask as a cover for the N95 respirator to allow for reuse as part of appropriate PPE.*

Conditional recommendation, very low certainty evidence.

Comment: This recommendation assumes correct doffing sequence and hand hygiene are performed before and after removing the face shield or surgical mask covering the respirator.

*Appropriate PPE includes, in addition to a mask or respirator, eye protection, gown, and gloves.

Summary of the Evidence

Extended use (50) is defined as wearing the same N95 respirator for multiple different and consecutive patient encounters without removal between encounters. The CDC recommends a maximum extended use period of 8–12 hours (50). Reuse is defined as wearing the same N95 respirator for multiple different patient encounters but doffing between encounters. Unless the manufacturer specifies otherwise, the CDC suggests limiting N95 respirator reuse to no more than 5 times per device (50). In contingency or crisis capacity settings (shortage of N95 respirators), no direct evidence on extended use or reuse of N95 respirator was identified. Additionally, no indirect comparative evidence on infection rates among HCP was identified.

Other Considerations

The available evidence to inform this recommendation included anecdotal reports, experimental laboratory data, and mathematical models. Strategies of using a face shield or surgical mask to cover an N95 respirator and extend the life of the respirator were used in other pandemics. Additionally, in vitro testing was performed on durability and fit endurance of N95 respirators. The overall certainty of the evidence was low due to concerns about the observational data and lack of evidence on infection rates in HCP using N95 respirators for extended periods or reusing respirators.

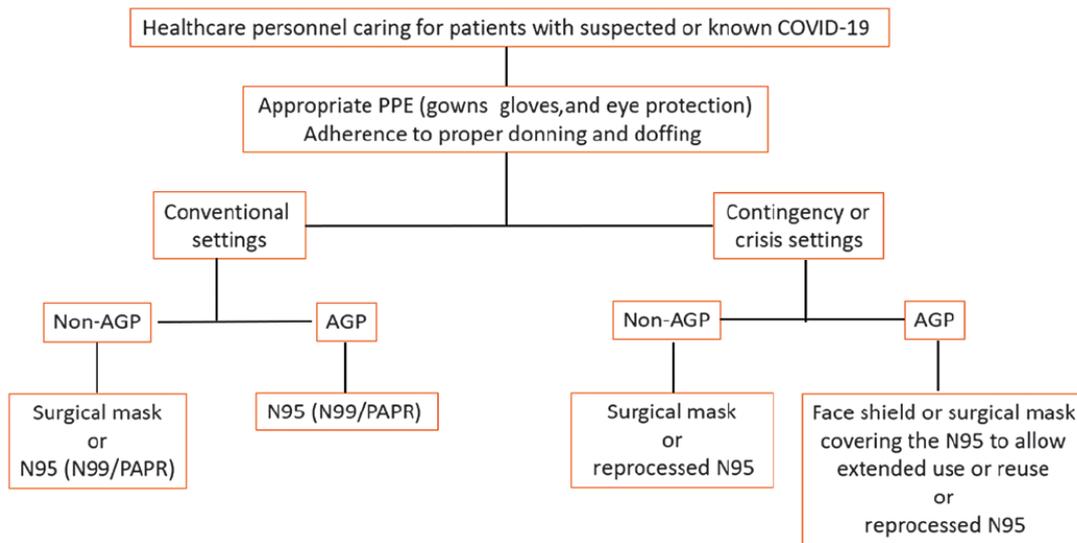


Figure 1. Infectious Diseases Society of America algorithm for appropriate PPE in conventional and contingency or crisis settings. Abbreviations: AGP, aerosol-generating procedures; COVID-19, coronavirus disease 2019; PAPR, powered air-purifying respirator; PPE, personal protective equipment.

Referenzen:

1. Committee on Guidance for Establishing Crisis Standards of Care for Use in Disaster Situations, Institute of Medicine. Crisis standards of care: a systems framework for catastrophic disaster response. Washington, DC: National Academies Press, 2012.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Strategies for optimizing the supply of facemasks. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppestrategy/face-masks.html>. Accessed 23 April 2020.
14. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
15. Wang X, Pan Z, Cheng Z. Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. J Hosp Infect 2020; 105:104–5.
16. World Health Organization. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Accessed 16 April 2020.
17. Offeddu V, Yung CF, Low MSF, Tam CC. Effectiveness of masks and respirators against respiratory infections in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2017; 65:1934–42.
18. Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loeb M. Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Influenza Other Respir Viruses 2020; 14:365–73.
19. Ong SWX, Tan YK, Sutjipto S, et al. Absence of contamination of personal protective equipment (PPE) by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Infect Control Hosp Epidemiol 2020; 1–3.
33. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020; 382:1564–7.
34. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.3227
35. Viscusi DJ, Bergman MS, Eimer BC, Shaffer RE. Evaluation of five decontamination methods for filtering facepiece respirators. Ann Occup Hyg 2009; 53:815–27.

40. Schwartz A, Stiegel M, Greeson N, et al. Decontamination and reuse of N95 respirators with hydrogen peroxide vapor to address worldwide personal protective equipment shortages during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. Los Angeles, CA: Sage, 2020.
41. Battelle. Final report for the bioquell hydrogen peroxide vapor (HPV) decontamination for reuse of N95 respirators: prepared for the Food and Drug Administration. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/media/136386/download>. Accessed 16 April 2020.
42. Lindsley WG, Martin SB Jr, Thewlis RE, et al. Effects of ultraviolet germicidal irradiation (UVGI) on N95 respirator filtration performance and structural integrity. J Occup Environ Hyg 2015; 12:509–17.
43. Heimbuch B, Harnish D, Applied Research Associates, Inc. Research to mitigate a shortage of respiratory protection devices during public health emergencies (contract HHSF223201400158C). 2019. Available at: https://www.ara.com/sites/default/files/MitigateShortageofRespiratoryProtectionDevices_3.pdf. Accessed 16 April 2020.
44. Liao L, Xiao W, Zhao M, et al. Can N95 respirators be reused after disinfection? And for how many times? ACS Nano 2020; 14:6348–56.
45. Nebraska Medicine. Coronavirus (COVID-19). Available at: <https://www.nebraskamed.com/COVID>. Accessed 16 April 2020.
46. Viscusi D, King W, Shaffer R. Effect of decontamination on the filtration efficiency of two filtering facepiece respirator models. J Int Soc Respir Prot 2007; 24:93–107.
47. University of Tennessee Research Foundation. Information and FAQs– charged filtration material performance after various sterilization techniques. Available at: <https://utr.f.tennessee.edu/information-faqs-performance-protection-sterilization-of-face-mask-materials/>. Accessed 16 April 2020.
48. Fischer R, Morris DH, van Doremalen N, et al. Assessment of N95 respirator decontamination and re-use for SARS-CoV-2. medRxiv 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217083/>.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Strategies for optimizing the supply of N95 respirators. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/respirators-strategy/index.html>. Accessed 16 April 2020.
50. Beckman S, Materna B, Goldmacher S, et al. Evaluation of respiratory protection programs and practices in California hospitals during the 2009–2010 H1N1 influenza pandemic. Am J Infect Control 2013; 41:1024–31.

World Health Organization (WHO), 2021 [4].

WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19; WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1

Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of drugs for preventing COVID-19?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- living systematic review, letzte Aktualisierung: 02. März 2021

LoE/GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Sonstige methodische Hinweise

- This is a living guideline, so the recommendation included here will be updated, and new recommendations will be added on other prophylactic interventions for COVID-19.

Recommendation

7. Recommendations for prophylaxis

7.1 Hydroxychloroquine

Recommendation against
New

We recommend against administering hydroxychloroquine prophylaxis to individuals who do not have COVID-19 (strong recommendation, high certainty evidence).

Remark: This recommendation applies to individuals with any baseline risk of developing COVID-19 and any hydroxychloroquine dosing regimen.

Evidence to decision

Benefits and harms

Used prophylactically, hydroxychloroquine has a small or no effect on death and hospital admission (high certainty), and probably has a small or no effect on laboratory-confirmed COVID-19 (moderate certainty). It probably increases the risk of adverse effects leading to discontinuation of the drug (moderate certainty).

There was no subgroup effect according to known exposure to a person with SARS-CoV-2 infection or hydroxychloroquine dose regimen (extremely low event rates precluded investigation of subgroup effects for mortality). The panel therefore assumed similar relative effects across subgroups.

Substantial net benefits of the recommended alternative

Certainty of the Evidence

For key outcomes of mortality and hospital admission, the panel had high certainty that hydroxychloroquine had no or a small effect. The certainty was moderate for the outcome of laboratory-confirmed COVID-19 due to serious risk of bias (lack of blinding in one trial), and also for adverse effects due to serious imprecision (in this case the panel assessed the certainty that the null effect could be excluded).

High

Hintergrundinformationen:

The latest evidence: The recommendation on hydroxychloroquine was informed by results from a systematic review and NMA that pooled data from six trials with 6059 participants who did not have COVID-19 and received hydroxychloroquine (3). Three trials enrolled participants who had a known exposure to infection.

The resulting GRADE evidence summary suggested that hydroxychloroquine has a small or no effect on mortality (odds ratio 0.70; 95 % CI 0.24–1.99; absolute effect estimate 1 fewer death per 1000, 95 % CI from 2 fewer – 3 more deaths per 1000 individuals; high certainty evidence) and on admission to hospital (odds ratio 0.87; 95 % CI 0.42–1.77; absolute effect estimate 1 fewer per 1000, 95 % CI 3 fewer – 4 more admissions to hospital per 1000 individuals; high certainty evidence). Hydroxychloroquine probably has a small or no effect on laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection (odds ratio 1.03; 95% CI 0.71–1.47; absolute effect estimate 2 more per 1000; 95 % CI 18 fewer – 28 more infections per 1000 individuals; moderate certainty evidence). In contrast, hydroxychloroquine probably increases adverse events leading to discontinuation (odds ratio 2.34; 95 % CI 0.93–6.08; absolute effect estimate 19 more per 1000, 95 % CI 1 fewer – 70 more adverse events per 1000 individuals; moderate certainty evidence).

There was no indication of a credible subgroup effect based on known exposure to a person with SARS-CoV-2 infection or hydroxychloroquine dosing regimen (extremely low event rates precluded investigation of subgroup effects for mortality).

Referenz:

3. Bartoszko JJ, Siemieniuk R, Kum E, et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. medRxiv 2021.02.24.21250469 2021; Journal

Kommentare zur Leitlinie:

Hydrochloroquine ist in Deutschland in diesem AWG derzeit nicht zugelassen.

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2022 [3].

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 60.2

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline aims to provide specific, patient-focused recommendations on management and care of people with suspected or confirmed COVID-19. With the exception of chemoprophylaxis for the prevention of infection in people exposed to COVID -19, the guideline does not include other interventions used in the prevention of COVID-19 infection or transmission. Within each recommendation, the patient population of interest is specified.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: multidisciplinary guideline panels;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: All panel members complete a declaration of potential conflicts of interest, and absent themselves from discussions related to these potential conflicts;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Ständige Aktualisierung – hier zuletzt am 22.07.2022

LoE/GoR

- For systematic reviews, the risk of bias or quality assessment of included studies presented in the review is used where available. For individual primary studies, each study is assessed for risk of bias. Randomised trials are assessed using the Cochrane Risk of Bias 2.0 assessment tool. Non-randomised studies are assessed using the ROBINS-I Risk of Bias assessment tool
- This guideline uses GRADE methodology, which is supported by the online guideline development and publication platform 'MAGICapp' (Making GRADE the Irresistible Choice)
- The following criteria are used in determining the strength of recommendations:
 - Strong for: moderate to high certainty evidence suggests that benefits in critical outcomes clearly outweigh the reported harms; a strong recommendation can be made in the absence of high-certainty evidence if patients are expected to highly desire such practice and there are no potential harms in providing it.
 - Strong against: moderate to high certainty evidence suggests harms outweigh benefits; high certainty evidence suggests lack of benefits.
 - Conditional for: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, patients would mostly want to receive the practice, and there is no significant resources implication in doing so; low certainty evidence suggests benefits outweigh harms and there are no significant implications in patients' preferences or resources implications.

- Conditional against: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, but there is expected large variation in patients' preference to receive this practice or important resource implications; low certainty evidence suggests harms outweigh benefits and there are no significant implications in patients' preferences or resource implications.
- Consensus statement: evidence is absent or of insufficient certainty; unclear balance between benefits and harms, and there is expected large variation in patients' preferences. No formal method of reaching consensus was used but this was addressed in internal reviews.

Empfehlungen

6.1 Recommended drug treatments

6.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve)

6.1.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for adults

Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Where Omicron is likely to be the dominant circulating variant, use of casirivimab plus imdevimab should only be considered where other treatments are not suitable or available.

While the clinical evidence supports use of casirivimab plus imdevimab to treat mild COVID-19, there is no clinical evidence to evaluate its effectiveness against the Omicron variant or BA.1 or BA.2 sub-variants. The Taskforce is aware of in vitro data that suggest potentially reduced efficacy against these variants and while the clinical implications of this are not certain, given the availability of other treatments, where infection with Omicron BA.2 is confirmed or considered likely, use of casirivimab plus imdevimab should not be considered unless other treatments are unsuitable or unavailable.

In adult outpatients with mild COVID-19, casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) probably reduces hospitalisation and incidence of adverse events. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for casirivimab plus imdevimab both within and outside the context of a randomised trial.

Included data comes from the three-phase REGEN-COV trial [504][570] in which adults with one or more risk factors for disease progression received either 1200 mg, 2400 mg or 8000 mg casirivimab plus imdevimab. Based on inclusion criteria of the trial, risk factors for disease progression include:

- Age \geq 50 years
- Obesity (BMI \geq 30 kg/m²)
- Cardiovascular disease (including hypertension)
- Chronic lung disease (including asthma)
- Type 1 or 2 diabetes
- Chronic kidney disease, including those on dialysis
- Chronic liver disease
- Immunocompromise (including in individuals with rheumatoid arthritis, HIV/AIDS and systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive treatment)

As there is insufficient data supporting one dose over another, the Taskforce recommends that the most frequently used dose across the studies (1200 mg) should be administered within 7 days of onset of symptoms.

The efficacy of casirivimab plus imdevimab in vaccinated adults or immunocompromised patients with mild or asymptomatic COVID-19 is not known.

As of 7 March 2022, the Taskforce has made conditional recommendations supporting the use of sotrovimab, casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, remdesivir and molnupiravir in adult outpatients with mild COVID-19. The relative effectiveness of these agents, or the effectiveness of these agents when used in combination, is unclear.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab in **seronegative** adults hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

Where Omicron is likely to be the dominant circulating variant, use of casirivimab plus imdevimab should only be considered where other treatments are not suitable or available.

While the clinical evidence supports use of casirivimab plus imdevimab to treat hospitalised patients with COVID-19, there is no clinical evidence to evaluate its effectiveness against the Omicron variant or BA.1 or BA.2 sub-variants. The Taskforce is aware of in vitro data that suggest potentially reduced efficacy against these variants and while the clinical implications of this are not certain, given the availability of other treatments, where infection with Omicron is confirmed or considered likely, use of casirivimab plus imdevimab should not be considered unless other treatments are unsuitable or unavailable.

In patients hospitalised with moderate-to-critical COVID-19 who are seronegative (no detectable SARS-CoV-2 antibodies), casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) probably reduces the risk of death. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for casirivimab plus imdevimab both within and outside the context of a randomised trial.

The Taskforce notes that the RECOVERY trial administered a single intravenous 8000 mg dose of REGEN-COV (4000 mg casirivimab plus 4000 mg imdevimab in 250 ml 0.9% saline) and assessed baseline serostatus using the Oxford (anti-spike IgG) immunoassay, the use of which has been supported by the UK National SARS-CoV-2-Serology Assay Evaluation Group [512].

It should be noted that the study by Somersan-Karakaya [622] initially included patients requiring ventilation but ceased their recruitment due to safety concerns, however no safety data were provided for these patients.

The Taskforce is aware of concerns about the potential for decreased effectiveness of casirivimab plus imdevimab against the Omicron variant, based on in vitro data. We will update this recommendation as definitive evidence becomes available.

The sponsor has not submitted an application to the Therapeutics Goods Administration for use of casirivimab plus imdevimab in hospitalised patients and it is presently not approved for this indication.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** adults hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

In patients hospitalised with moderate-to-critical COVID-19 who are seropositive (detectable SARS-CoV-2 antibodies), casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) probably has little impact on risk of death, the need for invasive mechanical ventilation and discharge from hospital. Because of this, the Taskforce recommends against the use of casirivimab plus imdevimab in hospitalised patients who are seropositive.

This is a moderate priority recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.

6.1.1.3 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for children and adolescents

Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in **children and adolescents with COVID-19 aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.**

In adult outpatients with mild COVID-19, casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) probably reduces hospitalisation and incidence of adverse events. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for casirivimab plus imdevimab both within and outside the context of a randomised trial.

Decisions to provide casirivimab plus imdevimab to a child or adolescent should be based on the individual's combination of risk factors for deterioration and made in consultation with a paediatrician with expertise in the management of COVID-19 in children.

Included data comes from the three-phase REGEN-COV trial [504][570] in which adults with one or more risk factors for disease progression received either 1200 mg, 2400 mg or 8000 mg casirivimab plus imdevimab. Available research does not currently provide enough evidence to determine the benefits of casirivimab plus imdevimab in specific subgroups of children and adolescents. In the absence of definitive evidence, the Taskforce has arrived at a consensus recommendation based on their combined clinical expertise to guide clinical decisions about which children and adolescents are most likely to benefit from casirivimab plus imdevimab. Based on international cohorts [574] potential factors to consider in patients with mild COVID-19 at high risk of progression may include:

- Paediatric Complex Chronic Conditions: congenital and genetic, cardiovascular, gastrointestinal, malignancies, metabolic, neuromuscular, renal and respiratory conditions
- Severe asthma
- Obesity (above the 95th percentile on BMI for age growth chart)

As there is insufficient data supporting one dose over another, the Taskforce recommends that the most frequently used dose across the studies (1200 mg) should be administered within 7 days of onset of symptoms.

The efficacy of casirivimab plus imdevimab in vaccinated or immunocompromised children and adolescents with mild or asymptomatic COVID-19 is not known.

The Taskforce is aware of concerns about the potential for decreased effectiveness of casirivimab plus imdevimab against the Omicron variant, based on in vitro data. We will update this recommendation as definitive evidence becomes available.

As of 29 October 2021, the Taskforce has made conditional recommendations supporting the use of both sotrovimab and casirivimab plus imdevimab in adult outpatients with mild COVID-19. As there is no evidence directly comparing sotrovimab to casirivimab plus imdevimab, it is unclear if one treatment is more effective than the other.

*This is a **moderate priority** recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.*

Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** children and adolescents hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

In patients hospitalised with moderate-to-critical COVID-19 who are seropositive (detectable SARS-CoV-2 antibodies), casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) probably has little impact on risk of death, the need for invasive mechanical ventilation and discharge from hospital. Because of this, the Taskforce recommends against the use of casirivimab plus imdevimab in hospitalised patients who are seropositive.

*This is a **moderate priority** recommendation and will be updated when new evidence becomes available that is likely to impact the direction or strength of the recommendation.*

6.1.7 Remdesivir (Veklury)

6.1.7.1 Remdesivir (Veklury) for adults

Conditional recommendation

Consider using remdesivir in adults with COVID-19 who require oxygen but do not require non-invasive or invasive ventilation.

In patients hospitalised with COVID-19 who do not require ventilation (invasive or non-invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)) remdesivir (Veklury) probably reduces the risk of death. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for remdesivir use both within and outside the context of a randomised trial.

It is unclear whether older people or those requiring palliative care were included in the studies this recommendation is based on. Until further evidence in these populations is available, the Taskforce does not believe a different recommendation should apply, unless contraindicated.

We are aware of the difference between our recommendations for remdesivir and those currently issued by the World Health Organization [50]. For a full description of the rationale underpinning this decision please see [here](#).

It is unclear which regimen of remdesivir (5-day or 10-day) provides the optimal duration of treatment. In Australia, criteria for accessing remdesivir from the National Medical Stockpile limits the treatment course to 5 days for eligible patients.

This is a high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

6.1.7.3 Remdesivir (Veklury) for children and adolescents



Consider using, in exceptional circumstances, remdesivir for the treatment of COVID-19 within 7 days of symptom onset in **children and adolescents aged 28 days and over and weighing at least 3 kg** who do not require oxygen and are at high risk of deterioration, where other treatments are not available / appropriate.

Consider using remdesivir only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunocompromised regardless of vaccination status. Do not routinely use remdesivir in children and adolescents who are up-to-date with vaccination unless immunocompromised.

Decisions about the appropriateness of treatment with remdesivir should be based on the patient's individual risk of severe disease, including their age, presence of multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Please note:

1. Remdesivir (Veklury) is not TGA approved for mild disease in children < 40 kg
2. There are potential concerns with the use of cyclodextrin in infants, so the benefits and risks should be carefully assessed

Decisions to provide remdesivir to a child or adolescent should be based on the individual's combination of risk factors for deterioration and made in consultation with a paediatrician with expertise in the management of COVID-19 in children.

Available research does not currently provide enough evidence to determine the potential benefits and risks of remdesivir in specific subgroups of children and adolescents. In the absence of definitive evidence, the Taskforce has arrived at a consensus recommendation based on their combined clinical expertise to guide clinical decisions about which children and adolescents are most likely to benefit from remdesivir. Based on international cohorts [574] potential factors to consider in patients at high risk of progression may include:

- Paediatric Complex Chronic Conditions (PCCC): congenital and genetic, cardiovascular, gastrointestinal, malignancies, metabolic, neuromuscular, renal and respiratory conditions
- Severe asthma
- Obesity

There is no evidence evaluating the effectiveness of remdesivir in fully vaccinated patients, a low likelihood of development of severe disease, and a small risk of adverse events. Given this and the lower risk of deterioration in these patients, it is unlikely that remdesivir will be particularly valuable in fully vaccinated patients, unless the patient is immunocompromised.

There is no evidence on the effectiveness of remdesivir in immunocompromised children and adolescents. However, given the likely higher risk of deterioration in these patients, and the absence of reasons to believe otherwise, it is likely that remdesivir will be beneficial for immunocompromised patients.

In the absence of reliable evidence, the Taskforce has developed this recommendation based on their clinical expertise and experience.

This is a high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

7.4 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis

Consensus recommendation

Do not routinely use tixagevimab plus cilgavimab as pre-exposure prophylaxis, however use may be considered in exceptional circumstances, in individuals who are severely immunocompromised.

Given the limited evidence of benefit or safety, small effect sizes and absence of evidence evaluating the effectiveness of tixagevimab plus cilgavimab for prevention of infection by SARS-CoV-2 variants of concern, rigorous data collection should be undertaken on indications and key outcomes for adults who receive pre-exposure prophylaxis with tixagevimab plus cilgavimab.

Evidence regarding the potential effectiveness of tixagevimab plus cilgavimab in preventing SARS-CoV-2 infection is very limited, with small sample sizes and low event rates. Given the limited evidence, the panel was not able to reach consensus on whether use of tixagevimab plus cilgavimab should be recommended for pre-exposure prophylaxis. However some members of the panel felt that use could be considered in exceptional circumstances for people who are at high risk of progression, specifically those who are severely immunocompromised.

Results are based on the PROVENT trial [693], in which 5197 unvaccinated adults were administered a single 300 mg dose of Evusheld consisting of two intramuscular injections (150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab). Included participants required an increased risk for inadequate response to vaccination, defined within the trial as:

- ≥ 60 years old
- $BMI \geq 30$ kg/m²
- Congestive heart failure
- Chronic obstructive pulmonary disease
- Chronic kidney disease (eGFR < 30 mL/min)
- Chronic liver disease
- Immunocompromised state from solid organ transplant, blood or bone marrow transplant, immune deficiencies, HIV, use of corticosteroids or other immunosuppressive medicines
- Intolerant of vaccine

OR be at increased risk for SARS-CoV-2 infection based on location or circumstance, defined within the trial as:

- Healthcare workers
- Workers in industrial settings shown to have been at high-risk for SARS-CoV-2 transmission (e.g. meatpacking plants)
- Military personnel residing or working in high-density settings
- Students living in dormitory settings
- Others living in similar settings of similar close or high-density proximity

Pregnant and breastfeeding women and children and adolescents were not included in the trial.

A total of 18.4% of participants had received COVID-19 vaccination between time of tixagevimab plus cilgavimab administration and data cut-off (12.2% tixagevimab plus cilgavimab, 30.7% placebo). Results were not reported separately for this subgroup.

In vitro data varies around whether tixagevimab plus cilgavimab maintains efficacy against the Omicron variant; however the study was conducted before the Omicron variant was prevalent and there are no clinical data regarding the effectiveness of tixagevimab plus cilgavimab specific to the Omicron variant.

The Taskforce is aware of concerns about the suggestion of increased rates of cardiac events in intervention arms of the TACKLE and STORMCHASER trials, and will continue to monitor for further evidence as it emerges.

In the absence of reliable evidence, the Taskforce has developed this recommendation based on their clinical expertise and experience.

This is a **high priority** recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2022) am 20.07.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Covid-19"]
2	[mh "SARS-CoV-2"]
3	(Covid* OR 2019ncov OR cov2 OR ncov19 OR sarscov* OR (ncov NEAR/3 2019) OR (ncov NEAR/3 19)):ti,ab,kw
4	(coronavir* OR (corona NEXT vir*) OR betacoronavir* OR (beta NEXT coronavir*) OR SARS*):ti,ab,kw
5	((cov*) NEAR/3 (novel OR new OR 2019 OR 19 OR infection* OR disease* OR wuhan OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
6	(wuhan AND (virus* OR viral OR viridae OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
7	("Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Severe Acute Respiratory Syndromes" OR "sudden acute respiratory syndrome" OR "severe acute respiratory infection" OR "severe acute respiratory infections" OR SARI):ti,ab,kw
8	{OR #1-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date Between Jul 2017 and Jul 2022

Systematic Reviews in PubMed am 20.07.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"COVID-19/prevention and control"[MeSH Major Topic]
2	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
3	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
4	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
5	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
6	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR "severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti])
8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

#	Suchfrage
9	(prevent*[ti] OR control*[ti] OR precaution*[ti] OR prophylax*[tiab] OR prophylactic[tiab] OR Pre-Exposure[tiab] OR Preexposure[tiab] OR postexposure[tiab] OR post-exposure[tiab] OR exposed[ti] OR Chemoprevent*[tiab] OR Chemoprophylax*[tiab] OR Chemo-prevent*[tiab] OR Chemo-prophylax*[tiab] OR asymptomatic infection*[tiab] OR Inapparent Infection*[tiab] OR subclinical Infection*[tiab] OR presymptomatic infection*[tiab] OR pre-symptomatic infection*[tiab] OR asymptomatic[ti] OR presymptomatic[ti] OR pre-symptomatic[ti] OR Post-Exposure Prophylaxis[mh] OR Pre-Exposure Prophylaxis[mh] OR Chemoprevention[mh] OR infection control[majr] OR Universal Precautions[majr] OR Asymptomatic Infections[mh])
10	((therap*[ti]) AND (globulin*[ti] OR serum*[ti] OR sero*[ti] OR immunoglobulin*[ti])) OR (Antibod*[tiab] AND transfer*[tiab]) OR serotherap*[ti] OR immunotherap*[ti] OR immunization*[ti] OR passive immunization[majr])
11	#9 OR #10
12	#8 AND #11
13	#1 OR #12
14	(#13) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))

#	Suchfrage
	OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
15	(#14) AND ("2017/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 20.07.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"COVID-19/prevention and control"[MeSH Major Topic]
2	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
3	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
4	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
5	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
6	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR "severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti])
8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(prevent*[ti] OR control*[ti] OR precaution*[ti] OR prophylax*[tiab] OR prophylactic[tiab] OR Pre-Exposure[tiab] OR Preexposure[tiab] OR postexposure[tiab] OR post-exposure[tiab] OR exposed[ti] OR Chemoprevent*[tiab] OR Chemoprophylax*[tiab] OR Chemo-prevent*[tiab] OR Chemo-prophylax*[tiab] OR asymptomatic infection*[tiab] OR Inapparent Infection*[tiab] OR subclinical Infection*[tiab] OR presymptomatic infection*[tiab] OR pre-symptomatic infection*[tiab] OR asymptomatic[ti] OR presymptomatic[ti] OR pre-symptomatic[ti] OR Post-Exposure Prophylaxis[mh] OR Pre-Exposure Prophylaxis[mh] OR Chemoprevention[mh] OR infection control[majr] OR Universal Precautions[majr] OR Asymptomatic Infections[mh])

#	Suchfrage
10	((therap*[ti]) AND (globulin*[ti] OR serum*[ti] OR sero*[ti] OR immunoglobulin*[ti])) OR (Antibod*[tiab] AND transfer*[tiab]) OR serotherap*[ti] OR immunotherap*[ti] OR passive immunization[majr])
11	#9 OR #10
12	#8 AND #11
13	#1 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp])
15	(#14) AND ("2017/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 08.07.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Hirsch C, Park YS, Piechotta V, Chai KL, Estcourt LJ, Monsef I, et al.** SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies to prevent COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2022(6):Cd014945. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014945.pub2>.
2. **Lynch JB, Davitkov P, Anderson DJ, Bhimraj A, Cheng VC, Guzman-Cottrill J, et al.** Infectious Diseases Society of America Guidelines on infection prevention for health care personnel caring for patients with suspected or known COVID-19. Clin Infect Dis 2020 [Epub ahead of print].
3. **National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 61.1 [online]. 02.08.2022. Melbourne (AUS): National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2022. [Zugriff: 02.08.2022]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/446a3043-2c3d-4fe6-8099-34d23d013e9e/published_guideline_6557-61_1.pdf.
4. **World Health Organization (WHO).** WHO living guideline: drugs to prevent Covid-19; WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1 [online]. 02.03.2021. Genf (SUI): WHO; 2021. [Zugriff: 02.08.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1334211/retrieve>.

Anhang

Lynch JB et al., 2020 [2].

Table 1. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Evidence Profile: N95/Surgical Mask Compared With No Personal Protective Equipment (No Mask) or Infrequent PPE (Inconsistent Use of Mask)

No. of Studies	Study Design	Certainty Assessment					No. of Patients		Effect		Certainty
		Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	N95	No Personal Protective Equipment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Severe acute respiratory syndrome infection											
5 [20–24]	Observational	Not serious	Not serious	Not serious ^a	Not serious	Strong association ^b	9/163 (5.5%)	86/234 (36.8%)	Odds ratio 0.12 (.06–.26)	302 fewer per 1000 (from 334 fewer to 236 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aAlthough the studies reported on the severe acute respiratory syndrome outbreak, given the similarities between severe acute respiratory syndrome coronavirus 1 and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, we did not rate down for indirectness.

Table 2. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Evidence Profile: N95 Respirator Compared With Surgical Mask

No. of Studies	Study Design	Certainty Assessment					No. of patients		Effect		Certainty
		Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	N95	Surgical Mask	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Severe acute respiratory syndrome infection											
3 [20, 22, 25]	Observational	Serious ^a	Not serious	Not serious ^b	Serious ^c	None	4/141 (2.8%)	24/452 (5.3%)	OR 0.86 (.22–3.33)	7 fewer per 1000 (from 41 fewer to 104 more)	⊕○○○ Very low
Viral respiratory illness											
4 [26–29]	Randomized	Not serious ^d	Not serious	Serious ^e	Serious ^c	None	393/2464 (15.9%)	416/1989 (20.9%)	OR 0.96 (.85–1.08)	7 fewer per 1000 (from 26 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ Low

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aThere were concerns about recall bias.

^bAlthough the studies reported on the severe acute respiratory syndrome outbreak, given the similarities between severe acute respiratory syndrome coronavirus 1 and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, we did not rate down for indirectness.

^cThere were concerns about imprecision with a low event rate and that the boundaries of the CI cross the clinical threshold.

^dAlthough compliance to the assigned mask type was self-reported and it is not clear if there was a performance bias, study staff conducted regular checks on the study participants to control for performance bias, thus, we did not rate down for risk of bias.

^eThere were concerns about indirectness since upper respiratory infection viruses in addition to coronavirus were included in this outcome.

Hirsch C et al., 2022 [1].

Summary of findings 1. Tixagevimab/cilgavimab compared to placebo for pre-exposure prophylaxis of COVID-19

Tixagevimab/cilgavimab compared to placebo in previously uninfected and unvaccinated people with increased risk of exposure to SARS-CoV-2 or increased risk for inadequate immune response to vaccination, or both

Patient or population: SARS-CoV-2 uninfected people without defined exposure, or with potential exposure to SARS-CoV-2 **Setting:** preventive measures

Intervention: tixagevimab/cilgavimab

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty in the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with tixagevimab/cilgavimab				
Infection with SARS-CoV-2 within 6 months	27 per 1000	12 per 1000 (8 to 19)	RR 0.45 (0.29 to 0.70)	4685 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Tixagevimab/cilgavimab probably decrease infection with SARS-CoV-2 within 6 months. Participants were censored at unblinding or vaccination. Participants had been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha, Beta and Delta. Extended follow-up data cut-off was 29 August 2021.
Development of clinical COVID-19 symptoms within 6 months	18 per 1000	3 per 1000 (2 to 6)	RR 0.18 (0.09 to 0.35)	5172 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	Tixagevimab/cilgavimab decrease development of clinical symptoms within 6 months. Participants were censored at unblinding or vaccination. Participants had been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha, Beta and Delta. Extended follow-up data cut-off was 29 August 2021.
All-cause mortality within 6 months ^b	4 per 1000	3 per 1000 (1 to 7)	RR 0.64 (0.24 to 1.73)	5197 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{c,d}	Tixagevimab/cilgavimab may result in little to no difference on mortality within 6 months in participants regardless of RT-PCR SARS-CoV-2 status at baseline.

						Participants had been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha, Beta and Delta. Extended follow-up data cut-off was 29 August 2021.
Admission to hospital within 6 months ^b	4 per 1000	0 per 1000 (0 to 2)	RR 0.03 (0.00 to 0.59)	5197 (1 RCT/)	⊕⊕⊕⊕ Low^e	Tixagevimab/cilgavimab may decrease admission to hospital within 6 months in participants regardless of RT-PCR SARS-CoV-2 status at baseline. Participants had been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha, Beta and Delta. Extended follow-up data cut-off was 29 August 2021.
Quality of life at longest follow-up	—	—	—	—	—	We identified no studies reporting quality of life.
Adverse events: grade 1 to 2	—	—	—	—	—	We identified no studies reporting grade 1 to 2 adverse events.
Adverse events: grade 3 to 4 within 6 months	—	—	—	—	—	We identified no studies reporting grade 3 to 4 adverse events.
Adverse events: all grade within 6 months ^b	455 per 1000	455 per 1000 (428 to 487)	RR 1.00 (0.94 to 1.07)	5197 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low^f	Tixagevimab/cilgavimab may result in little to no difference on the occurrence of all-grade adverse events within 6 months in participants regardless of RT-PCR SARS-CoV-2 status at baseline. Participants had been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha, Beta and Delta. Extended follow-up data cut-off was 29 August 2021.
Serious adverse events within 6 months ^b	33 per 1000	37 per 1000 (28 to 51)	RR 1.12 (0.83 to 1.52)	5197 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low^g	Tixagevimab/cilgavimab may result in little to no difference on the occurrence of serious adverse events within 6 months in participants regardless of RT-PCR SARS-CoV-2 status at baseline. Participants had been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha, Beta and Delta. Extended follow-up data cut-off was 29 August 2021.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk on the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% confidence interval).

CI: confidence interval; **mAb:** monoclonal antibody; **RCT:** randomised controlled trial; **RR:** risk ratio; **RT-PCR:** reverse transcription polymerase chain reaction; **SARS-CoV-2:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded one level for serious risk of bias (missing outcome data and potentially selection of the reported result).

^bThe safety population included participants with negative, positive and unknown RT-PCR SARS-CoV-2 status at baseline.

^cDowngraded two levels for very serious imprecision, because of very low number of events and wide confidence intervals.

^dWe did not downgrade for serious risk of bias (measurement of the outcome) because for this outcome it is irrelevant whether participants were aware of the intervention received, and the number of people vaccinated was comparable in both arms.

^eDowngraded two levels for very serious imprecision because of very low number of events.

^fDowngraded one level for serious imprecision, because sample size did not meet optimal information size (6,435,640 participants) and one level for serious risk of bias (measurement of the outcome and potentially selection of the reported result).

^gDowngraded one level for serious imprecision, because sample size did not meet optimal information size (55,674 participants) and one level for serious risk of bias (measurement of the outcome and potentially selection of the reported result).

Summary of findings 2. Casirivimab/imdevimab compared to placebo for pre-exposure prophylaxis of COVID-19

Casirivimab/imdevimab compared to placebo in previously uninfected and unvaccinated people

Patient or population: SARS-CoV-2 uninfected people without defined exposure, or with potential exposure to SARS-CoV-2

Setting: preventive measures

Intervention: casirivimab/imdevimab

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty in the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with casiriv-				

	imab/imdevimab					
Infection with SARS-CoV-2 within 6 months ^o	96 per 1000	1 per 1000 (0 to 13)	RR 0.01 (0.00 to 0.14)	825 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low^{b,c}	Casirivimab/imdevimab may decrease infection with SARS-CoV-2 within 6 months in participants SARS-CoV-2 antibody seronegative at baseline. Participants may have been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha and Delta.
Development of clinical COVID-19 symptoms within 6 months	42 per 1000	1 per 1000 (0 to 11)	RR 0.02 (0.00 to 0.27)	969 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low^{b,c}	Casirivimab/imdevimab may decrease development of clinical COVID-19 symptoms within 6 months. Participants may have been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha and Delta.
All-cause mortality within 6 months	1 study reported mortality by week 24. There were no deaths.		Not estimable	969 (1 RCT)	⊕○○○ Very low^{b,d}	The evidence is very uncertain about the effect of casirivimab/imdevimab on mortality. Participants may have been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha and Delta.
Admission to hospital within 6 months	—		—	—	—	We identified no studies reporting admission to hospital.
Quality of life at longest follow-up	—		—	—	—	We identified no studies reporting quality of life.
Adverse events: grade 1 to 2	—		—	—	—	We identified no studies reporting grade 1 to 2 adverse events.
Adverse events: grade 3 to 4 within 6 months	13 per 1000	6 per 1000 (1 to 24)	RR 0.44 (0.10 to 1.95)	969 (1 RCT)	⊕○○○ Very low^{b,e}	The evidence is very uncertain about the effect of casirivimab/imdevimab on the occurrence of grade 3 to 4 adverse events within 6 months. Participants may have been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha and Delta.
Adverse events: all grades within 6 months	483 per 1000	551 per 1000 (474 to 633)	RR 1.14 (0.98 to 1.31)	969 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low^{b,f}	Casirivimab/imdevimab may increase the occurrence of all-grade adverse events within 6 months slightly. Participants may have been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha and Delta.

Serious adverse events within 6 months	8 per 1000	7 per 1000 (1 to 35)	RR 0.82 (0.16 to 4.21)	969 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{b,e}	The evidence is very uncertain about the effect of casirivimab/imdevimab on the occurrence of serious adverse events within 6 months. Participants may have been exposed to SARS-CoV-2 wild-type and variants such as Alpha and Delta.
---	------------	--------------------------------	----------------------------------	----------------	--	---

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk on the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% confidence interval).

CI: confidence interval; **mAb:** monoclonal antibody; **RCT:** randomised controlled trial; **RR:** risk ratio; **SARS-CoV-2:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aThe outcome was assessed in participants SARS-CoV-2 antibody seronegative at baseline.

^bDowngraded one level for serious risk of bias (missing information regarding randomisation process and allocation concealment).

^cDowngraded one level for serious imprecision, because of low number of events.

^dDowngraded two levels for very serious imprecision, because there were no events, effect not estimable.

^eDowngraded two levels for very serious imprecision, because of very low number of events and very wide confidence intervals.

^fDowngraded one level for very serious imprecision, because of wide confidence intervals.

Stand: 22.04.2021

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-164

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 29.07.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Prophylaxe von nicht mit SARS-CoV-2-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht erfolgt in Deutschland regelhaft nach Maßgabe der Ständigen Impfkommision des Robert-Koch Instituts (STIKO) mit zugelassenen Impfstoffen, welche nach intramuskulärer Verabreichung eine humorale und zelluläre Immunantwort induzieren können und im Verlauf eine Immunität gegenüber SARS-CoV-2 vermitteln (aktive Immunisierung). Für einige Risikogruppen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz konnte nachgewiesen werden, dass entsprechende Impfungen zu keiner oder nur deutlich verminderter Immunantwort führen (1-5). Die STIKO hat Erkrankungen und immunsuppressive Therapien, bei denen eine relevante Einschränkung der Impfantwort zu erwarten ist in Ihren Empfehlungen übersichtlich dargestellt (Epidemiologisches Bulletin 21/2022). Als zusätzliches Kriterium können serologische Untersuchungen (i.d.R. anti-SARS-CoV-2 RBD/Spike IgG) nach erfolgten aktiven Immunisierungen i.S. einer Impferfolgskontrolle bei Patienten mit Immundefizienz herangezogen werden. Auch wenn keine klaren Grenzwerte existieren, welche als Korrelat für eine (fehlende) Immunität dienen, können *non-responder* und *low-responder* identifiziert werden und entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden, um die Immunität zu verbessern. Hierzu zählen weitere Immunisierungsversuche mit Impfstoffen im Abstand von 4 Wochen und die SARS-CoV-2 Präexpositionsprophylaxe (PrEP), wobei durch Verabreichung von SARS-CoV-2 neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (nMAK) eine passive Immunisierung erfolgt.

Stand: 22.04.2021

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 29.07.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht

In Deutschland sind aktuell mehrere nMAK-Präparate zur SARS-CoV-2 PrEP zugelassen. Als wirksam gegenüber aktuell zirkulierenden Virusvarianten (BA.2, BA.4 und BA.5) gilt auf Grundlage von in vitro Untersuchungen jedoch ausschließlich das seit März 2022 zugelassene Kombinationspräparat Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld), bzw. genauer der Bestandteil Cilgavimab dieses Präparats (6-8). In einer Phase III PROVENT-Studie (NCT04625725) mit Daten von 5172 Probanden konnte bei Probanden, die mit Tixagevimab/Imdevimab behandelt wurden eine relative Reduktion von SARS-CoV-2 Infektionen um 77% (bei median 6,5 Monaten Follow-Up) nachgewiesen werden [absolute Risikoreduktion 1% (17/1731) auf 0,2% (8/3441)]. Die relative Risikoreduktion für eine symptomatische COVID-19 Erkrankung lag entsprechend der Auswertung bei 83% (9, 10). Die Studiendaten aus PROVENT schließen im zeitlichen Kontext Infektionen mit Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Varianten ein, nicht aber Infektionen mit Omikron-Varianten. In der aktuellen Konstellation mit BA.4/5-Dominanz wird europaweit die Notwendigkeit einer Erhöhung der der zugelassenen Evusheld-Dosis von 150/150 mg auf 300/300 mg diskutiert. Die U.S. amerikanischen Behörden haben während der dortigen Dominanz der Subvariante BA.1 auf Grundlage von eingereichten Daten und Modellen des pharmazeutischen Unternehmens bereits diese höhere Dosierung empfohlen (11). Eine Entscheidung der EMA wird im September erwartet.

Anwendung findet die SARS-CoV-2 PrEP insbesondere in großen Zentren mit hämato-onkologischem Schwerpunkt, in Transplantationszentren (insb. in der Nephrologie) und in Bereichen, in denen immunsuppressive Therapien verwendet werden, wie in der Rheumatologie und in der Neurologie (Behandlung der Multiplen Sklerose). Aufgrund der stetigen Generierung neuer Evidenz und der dynamischen Gesamtsituation hinsichtlich Zulassung, Kostenerstattung und Logistik für nMAK, sowie allgemein relativ niedrigem Bekanntheitsgrad in der Peripherie, wird die PrEP in Deutschland primär im stationären Umfeld, in spezialisierten Hochschulambulanzen und an Schwerpunktzentren angewendet. Daraus resultierend wird mit großer Wahrscheinlichkeit bisweilen nur ein Teil der Patienten mit einer Indikation eine SARS-CoV-2 PrEP, ggf. auch in Ergänzung zur aktiven Immunisierung, erhalten.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 29.07.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht

Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

In der AWMF S1- Leitlinie werden Schritte zur Indikationsstellung einer PrEP aufgezählt. Unter anderem muss eine relevante Grunderkrankung oder Therapie vorliegen, die mit einer relevanten Beeinträchtigung der Impfantwort der aktiven Immunisierung einhergeht und ein serologisches Impfversagen nach STIKO-konformer Impfung nachgewiesen werden. „Eine PrEP mittels passiver Immunisierung sollte Patienten angeboten werden, welche durch relevante Immundefizienz, z.B. in Rahmen einer hämato-onkologischen Grunderkrankung, einer Therapie mit Zytostatika oder Immunsuppressiva, einem angeborenen oder anderweitig erworbenen Immundefekt, ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf im Falle einer SARS-CoV-2 Infektion aufweisen und serologisch nachweislich nicht ausreichend auf eine erweiterte aktive Immunisierung mit einem der verfügbaren Impfstoffe angesprochen haben.“ (12). Es wird weiterhin explizit darauf hingewiesen, dass die PrEP kein Ersatz für (weitere) aktive Immunisierungsversuche sein soll. Personen, welche die in der Leitlinie genannten Kriterien erfüllen, können mit zwei intramuskulären Injektionen Tixagevimab/Cilgavimab behandelt werden. In Einzelfällen ist es medizinisch begründbar auf den Nachweis eines serologischen Impfversagens (erst) nach Vollendung der primären Impfserie zu verzichten. Dies gilt für spezielle Personengruppen, welche myeloablative oder spezielle immunsuppressive Therapien erhalten (12).

Eine Indikation zur SARS-CoV-2 PrEP mittels nMAK können zudem Personen haben, welche aus medizinischen Gründen nachweislich nicht mit einer aktiven Immunisierung geschützt werden können. Dies betrifft Personen mit (sehr seltenen) schwerwiegenden Impfkomplicationen, z.B. anaphylaktischer Schock, welche eine Kontraindikation für eine nochmalige aktive Immunisierungen gegen SARS-CoV-2 darstellen.

Es existieren aktuell keine vergleichbaren, als wirksam eingestuften medikamentösen Optionen zur Prophylaxe von COVID-19 mittels nMAK oder anderer antiviral wirkender Medikamente. Personen, welche zu den o.g. Risikogruppen gehören und nicht oder nicht in ausreichendem Maße auf eine aktive Immunisierung ansprechen, sollten die

Stand: 22.04.2021

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 29.07.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht

allgemeinen Infektionsschutzmaßnahmen beherzigen und sich bei Exposition oder Kontakt sehr frühzeitig auf SARS-CoV-2 testen lassen, damit eine antivirale Therapie eingeleitet werden kann (beobachtetes Abwarten).

Referenzen

1. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *Jama*. 2021;325(21):2204-6.
2. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165-73.
3. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1355-6.
4. Mrak D, Tobudic S, Koblischke M, Graninger M, Radner H, Sieghart D, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1345-50.
5. Simon D, Tascilar K, Schmidt K, Manger B, Weckwerth L, Sokolova M, et al. Humoral and Cellular Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection and Vaccination in Autoimmune Disease Patients With B Cell Depletion. *Arthritis Rheumatol*. 2021.
6. Gruell H, Vanshylla K, Korenkov M, Tober-Lau P, Zehner M, Münn F, et al. Delineating antibody escape from Omicron sublineages. *bioRxiv*. 2022:2022.04.06.487257.

Stand: 22.04.2021

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Sachverständige:

Stand: 29.07.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht

7. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *New England Journal of Medicine*. 2022.
8. Rober Koch Institut (RKI). Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile.
9. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022.
10. European Medicines Agency (EMA). Evusheld: EPAR - Product information (Erstveröffentlicht 30.03.2022) 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_en.pdf.
11. U.S. Food And Drug Administration (FDA). FDA authorizes revisions to Evusheld dosing 2022 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-evusheld-dosing>.
12. Malin et al. AWMF S1-Leitlinie SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe (Version 1.0 vom 09.05.2022).