

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):

Sipavibart (COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre)

Vom 7. August 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
B.	Bewertungsverfahren.....	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	41

5.1.1	Weitere Ergebnisse der AstraZeneca GmbH nach mündlicher Anhörung	88
5.2	Stellungnahme der AGIHO - Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie; DGHO - Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGI - Deutschen Gesellschaft für Infektiologie; DGP - Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	89
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	104
D.	Anlagen	108
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	108
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	119
3.	Weitere Ergebnisse der AstraZeneca GmbH nach mündlicher Anhörung	120

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

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

Die Erstattungsfähigkeit von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) für einen eingeschränkten Versichertenkreis begründet sich in § 2 der Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung).

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige

Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sipavibart am 15. Februar 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Verfo am 13. Februar 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2025 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 Sipavibart 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 Sipavibart 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 Sipavibart (Kavigale) gemäß Fachinformation

Kavigale 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 aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.08.2025):

Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, und die gemäß § 2 Absatz 1 Covid-19-Vorsorgeverordnung einen Anspruch auf Versorgung mit diesem Arzneimittel haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sipavibart:

Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

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

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 sind neben Sipavibart die Wirkstoffkombinationen Tixagevimab/Cilgavimab und 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 liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 für die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab vom 2. November 2023 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“).

Die Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 für Personen ab 12 Jahren erfolgt in Deutschland regelhaft nach Maßgabe der Ständigen Impfkommision 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).

Zugelassene Arzneimittel zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19² sind die Wirkstoffkombinationen Casirivimab/Imdevimab und Tixagevimab/Cilgavimab. Die Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab ist derzeit in Deutschland nicht in Verkehr. Die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zeigt keine ausreichende Neutralisationsaktivität gegen die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung vorrangig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten. Für die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung kein Zusatznutzen abgeleitet. Ein Stellenwert für die klinische Versorgungspraxis lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt nicht ableiten.

Des Weiteren sind im zu bewertenden Anwendungsgebiet keine im Rahmen der GKV erbringbaren nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.

Derzeit beschränken sich die Maßnahmen zur Prävention einer COVID-19-Erkrankung daher auf die Reduktion der Expositionswahrscheinlichkeit durch allgemein anerkannte

² Die Erstattungsfähigkeit von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) besteht gemäß § 2 der COVID-19-Vorsorgeverordnung nur für einen eingeschränkten Versichertenkreis.

Hygienemaßnahmen sowie auf den Einsatz der zugelassenen SARS-CoV-2-Schutzimpfungen.

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA daher zum aktuellen Zeitpunkt in der Indikation Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Sipavibart.

Dabei sind die allgemein anerkannten Hygieneregeln zur Reduktion des Infektionsrisikos zu berücksichtigen. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt.

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sipavibart wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

Bei der Studie SUPERNOVA handelt es sich um eine Studie der Phase I/III zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe. In der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase III wird der Vergleich von Sipavibart mit Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe bei immungeschwächten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren untersucht. Eingeschlossen wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit ≥ 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt waren. In der Studie SUPERNOVA war eine zweimalige Behandlung (Tag 1 und Tag 181) mit der Studienmedikation vorgesehen. Insgesamt wurden 3 349 Personen im Verhältnis 1:1 den Behandlungsarmen randomisiert zugewiesen. Zu Beginn der Studie erhielten die Teilnehmenden im Kontrollarm dabei zunächst die Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab. Mit einem globalen Amendment des Studienprotokolls (Amendment 6 vom 14. Juni 2023) wurde die Studienplanung angepasst und in der Kontrollgruppe Placebo anstelle von Tixagevimab/Cilgavimab als Studienmedikation festgelegt. Zu diesem Zeitpunkt hatte noch keine Person eine 2. Dosis

erhalten. Co-primäre Endpunkte der Studie SUPERNOVA waren eine bestätigte symptomatische COVID-19 bis Tag 361 – einmal bei Infektion mit jeglicher SARS-CoV-2-Variante und einmal bei Infektion mit Virusvarianten ohne F456L-Mutation im Spike-Protein.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird nur die Patientenpopulation berücksichtigt, für die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist. Gemäß § 2 COVID-19-Vorsorgeverordnung 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 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, von denen mindestens eines zutreffen musste, her:

- 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 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.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien umfasst die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ausgewertete Teilpopulation 1 072 (32,0 %) der 3 349 in der Studie SUPERNOVA randomisierten Personen (Sipavibart-Arm N = 548; Kontrollarm N = 524). Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Dossiers vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung dennoch nicht geeignet, da die Auswertungen auch den Vergleich gegenüber Tixagevimab/Cilgavimab umfassen. Der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarm entspricht nicht Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“.

Im Stellungnahmeverfahren reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Teilpopulation gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung der Studie SUPERNOVA zum Vergleich von Sipavibart gegenüber Placebo ein. Diese ausgewertete Teilpopulation umfasst 389 Studienteilnehmende (Sipavibart-Arm N = 221; Kontrollarm N = 168), die nach Umsetzung des Protokoll-Amendments 6 randomisiert wurden. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Teilpopulation, in der die zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ mittel Placebo-Vergleich umgesetzt wurde und ein Versorgungsanspruch gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung besteht. Als relevanter Auswertungszeitraum wird die Erhebung bis unmittelbar vor Verabreichung der 2. Dosis (Tag 181) herangezogen, da keine

Informationen vorliegen, ob die Kriterien für eine Präexpositionsprophylaxe gemäß § 2 COVID-19-Vorsorgeverordnung zu Tag 181 weiterhin vorgelegen haben.

Für Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 liegen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Zudem wird keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf Jugendliche ab 12 Jahren geliefert.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Für die Endpunkte zur Morbidität liegen Auswertungen bis Tag 91 und bis Tag 181 sowie zu SARS-CoV-2-Infektionen mit jeglicher Virusvariante sowie zu Infektionen ohne F456L-Mutation vor. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zu jeglichen Virusvarianten mit der längsten Beobachtungsdauer (Tag 181) herangezogen.

Bestätigte symptomatische COVID-19

Eine bestätigte symptomatische COVID-19 war in der Studie SUPERNOVA definiert als das Vorliegen eines positiven SARS-CoV-2-reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion(RT-PCR)-Tests bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik. Operationalisiert in Anlehnung an die COVID-19-Falldefinition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) umfasste diese folgende klinische Kriterien:

- zwei der folgenden Kriterien: akutes Auftreten von Fieber, Husten, positiver COVID-19-Test (Antigen-Schnelltest oder RT-PCR)
- oder
- akutes Auftreten von 3 oder mehr der folgenden Kriterien: Fieber, Husten, allgemeine Schwäche / Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Halsschmerzen, Schnupfen, Dyspnoe, Übelkeit / Durchfall / Anorexie, Bindehautentzündung, positiver COVID-19-Test, Symptom, das nach prüfärztlicher Beurteilung mit COVID-19 in Verbindung steht.

Für den Endpunkt „bestätigte symptomatische COVID-19“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere COVID-19

Eine schwere COVID-19 war in der Studie SUPERNOVA definiert als eine Kombination aus einem Wert ≥ 5 auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 der WHO und dem Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Ereignisse: Lungenentzündung (Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate) oder Hypoxämie (Sauerstoffsättigung im Blut [SpO₂] $< 90\%$ in Raumluft und / oder schwere Atemnot).

Für den Endpunkt „schwere COVID-19“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt Gesamtraten sowohl inklusive als auch exklusive der als potenziell COVID-19-bezogenen eingeschätzten Ereignisse vor. Diese sind im Ergebnis vergleichbar und es konnte hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass weder Vor- noch Nachteile in diesen Endpunkten übersehen werden. Für die Nutzenbewertung werden die Gesamtraten exklusive der potenziell COVID-19-bezogenen Ereignisse herangezogen.

In der Studie SUPERNOVA wurden SUEs über den gesamten Studienzeitraum beobachtet. Die Erhebung der UEs und der schweren UEs erfolgte in der Studie SUPERNOVA für 90 Tage nach Gabe der Studienmedikation vollständig. Im anschließenden Zeitraum zwischen Tag 91 und der Gabe der 2. Dosis der Studienmedikation an Tag 181 wurden nur diejenigen UEs erhoben, die gemäß prüfärztlicher Einschätzung in Verbindung mit COVID-19 oder der Studienmedikation standen. Die selektive Erhebung der UEs nach Tag 91 sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, daher wird für den Endpunkt schwere UEs die Auswertung bis Tag 91 herangezogen. Für die Endpunkte SUEs (bis Tag 181) und schwere UEs (bis Tag 91) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde erfasst als unmittelbare Hypersensitivitätsreaktionen nach Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation, die dazu führten, dass die 2. Dosis der Studienmedikation nicht verabreicht wird. Diese Definition ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie nicht alle UEs umfasst, die bis zur Gabe der 2. Dosis der Studienmedikation zum Abbruch der Therapie führen können. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die Nutzenbewertung somit keine geeigneten Daten vor.

Gesamtbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der pivotalen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie SUPERNOVA vor. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird nur die Teilpopulation berücksichtigt, für die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist, und bei der die zweckmäßige Vergleichstherapie mittels Placebo Vergleich angemessen umgesetzt wurde.

Für die Patientenpopulation der Erwachsenen liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten „bestätigte symptomatische COVID-19“ und „schwere COVID-19“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SUPERNOVA nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten für die Endpunkte SUEs (bis Tag 181) und schwere UEs (bis Tag 91) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt ergeben sich für Erwachsene zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen weder Vor-nach Nachteile für Sipavibart im Vergleich zu Placebo. Es liegen keine Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Ein Zusatznutzen von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ ist für diese Patientenpopulation somit nicht belegt.

Für Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht liegen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für diese Altersgruppe ist der Zusatznutzen von Sipavibart somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Kavigale mit dem Wirkstoff Sipavibart. Sipavibart ist zugelassen zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind. Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird nur die Patientenpopulation berücksichtigt, für die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist. Gemäß § 2 der COVID-19-Vorsorgeverordnung 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.

a) Erwachsene, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der pivotalen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie SUPERNOVA der Teilpopulation vor, für die gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist, und bei der die zweckmäßige Vergleichstherapie mittels Placebo-Vergleich angemessen umgesetzt wurde.

Für die Patientenpopulation der Erwachsenen zeigen sich zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen weder Vor- noch Nachteile für Sipavibart im Vergleich zu Placebo. Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor. In der Gesamtschau ergibt sich somit für Erwachsene zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 kein Zusatznutzen von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“.

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Für die Patientenpopulation der Jugendlichen ab 12 bis unter 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht liegen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen für Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahren zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher 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).

Bei der Präexpositionsprophylaxe über den Einsatz von Sipavibart 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 Sipavibart berücksichtigt werden.

Aufgrund der fehlenden in-vitro-Neutralisationsaktivität ist nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen symptomatisches COVID-19 bietet bei Virusvarianten, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten. Nach aktuellen Angaben des Robert Koch-Instituts für die Wochen 8 bis 24 des Jahres 2025 weisen alle analysierten Proben eine F456L-Mutation im Spike-Protein auf – mit Ausnahme eines Anteils von 8,33 % für die Variante BA.3.2.2 in Woche 18.³ Die zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland vorherrschend zirkulierenden Virusvarianten weisen somit F456L-Mutationen im Spike-Protein auf. Eine Indikation zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 mit Sipavibart erscheint damit zum Zeitpunkt der Beschlussfassung unter Berücksichtigung der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren selbst für das vulnerable Patientenkollektiv gemäß § 2 der COVID-19-Vorsorgeverordnung nicht regelhaft angezeigt. Die GKV-Zielpopulation tendiert deshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt gegen Null. Lediglich in Einzelfällen kann eine Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 mit Sipavibart nach ärztlicher Einschätzung dennoch angezeigt sein.

2.3 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 Kavigale (Wirkstoff: Sipavibart) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2025):

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

Die zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland vorherrschend zirkulierenden Virusvarianten weisen F456L-Mutationen im Spike-Protein auf.

³ Robert Koch-Institut. Überblick über die zirkulierenden SARS-CoV-2 Sublinien [online]. 2025 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardSublineages?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y

Aufgrund der fehlenden in-vitro-Neutralisationsaktivität ist nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen symptomatisches COVID-19 bietet bei Virusvarianten, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2025).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sipavibart	Einmalgabe ⁴	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

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					
Sipavibart	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	1	1 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

⁴ Eine wiederholte Anwendung innerhalb eines Jahres kann ggf. angezeigt sein.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sipavibart	1 ILL	2 388,78 €	1,77 €	133,13 €	2 253,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: ILL Injektions-/Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025

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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel 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 Satz 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 Satz 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:

- a) Erwachsene, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

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 Sipavibart (Kavigale); KAVIGALE® 300 mg Injektions-/Infusionslösung;
Stand: April 2025

- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

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 Sipavibart (Kavigale); KAVIGALE® 300 mg Injektions-/Infusionslösung;
Stand: April 2025

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Kavigale handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent (3,6%).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

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 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sipavibart beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Februar 2025 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 zum Wirkstoff Sipavibart beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juni 2025 statt.

Mit Schreiben vom 24. Juni 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Juli 2025 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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. Juli 2025 15. Juli 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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)

Sipavibart (COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre)

Vom 7. August 2025

A. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 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. Juli 2025 (BAnz AT 08.09.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sipavibart wie folgt ergänzt:**

a) Sipavibart

Beschluss vom: 7. August 2025

In Kraft getreten am: 7. August 2025

BAnz AT 24.09.2025 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Januar 2025):

Kavigale 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 aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind.

Kavigale sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. August 2025):

Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind und 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

- a) Erwachsene, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sipavibart gegenüber Beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- b) Erwachsene, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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		

RCT SUPERNOVA: Sipavibart vs. Placebo oder Tixagevimab/Cilgavimab;

Relevante Teilpopulation: Population, für die gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist, Sipavibart vs. Placebo

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-28) und dem Addendum (A25-84), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Sipavibart		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtmortalität					
Gesamt-mortalität ^b bis Tag 181	221	1 (0,5)	168	1 (0,6)	0,76 [0,05; 12,07] 0,912

Morbidität

Endpunkt	Sipavibart		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert
bestätigte symptomatische COVID-19 (jegliche SARS-CoV-2-Variante)					
bis Tag 181	221	21 (9,5)	168	22 (13,1)	0,68 [0,37; 1,25] 0,216
schwere COVID-19 ^c (jegliche SARS-CoV-2-Variante)					
bis Tag 181	221	0 (0)	168	0 (0)	–

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten erhoben.

Nebenwirkungen^d

Endpunkt	Sipavibart		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
UEs bis Tag 91 ^e (ergänzend dargestellt)	221	133 (60,2)	168	94 (56,0)	–
SUEs ^f bis Tag 181 ^g	221	25 (11,3)	168	17 (10,1)	1,12 [0,62; 2,00] 0,725
schwere UEs ^{h, i} bis Tag 91 ^e	221	20 (9,0)	168	11 (6,5)	1,38 [0,68; 2,81] 0,377
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten				

- a. Endpunkte zur Morbidität, RR, KI und p-Wert: Poisson Modell mit robuster Varianz, mit den Stratifizierungsfaktoren COVID-19-Impfung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein), Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein) und SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein) als Kovariaten sowie der logarithmierten Nachbeobachtungszeit als Offset; Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen: Schätzung erfolgt unstratifiziert, KI-Berechnung asymptotisch, p-Wert aus eigener Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martín Andrés, Silva Mato 1994])
- b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
- c. Eine schwere COVID-19 wurde definiert als eine Kombination aus einem Wert ≥ 5 auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 der WHO und dem Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Ereignisse: Lungenentzündung (Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate), Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$ in Raumluft und / oder schwere Atemnot).
- d. exklusive der Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikationen von COVID-19 eingestuft wurden
- e. Laut pU wurden Ereignisse berücksichtigt, die innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 90 Tagen nach Gabe der Studienmedikation zuzüglich eines Toleranzfensters von 13 Tagen aufgetreten sind.
- f. SUEs inklusive der Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikationen von COVID-19 eingestuft wurden, n (%) Sipavibart vs. Placebo: 25 (11,3 %) vs. 21 (12,5 %), RR [95%-KI]; p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martín Andrés, Silva Mato 1994]): 0,90 [0,53; 1,56]; 0,730
- g. bzw. bis Tag 188, wenn keine 2. Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde
- h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
- i. schwere UEs inklusive der Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikationen von COVID-19 eingestuft wurden, n (%) Sipavibart vs. Placebo: 20 (9,0 %) vs. 14 (8,3 %), RR [95%-KI]; p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martín Andrés, Silva Mato 1994]): 1,09 [0,57; 2,09]; 0,844

Verwendete Abkürzungen:

COVID-19 = Coronavirus-Krankheit KI = Konfidenzintervall; KIo: obere Grenze des Konfidenzintervalls; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis, pU = pharmazeutischer Unternehmer; RR = Relatives Risiko; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

- c) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	Ø	Es liegen keine Daten vor.
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 Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- c) Erwachsene, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

und

- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

circa 0² 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 Kavigale (Wirkstoff: Sipavibart) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2025):

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

Die zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland vorherrschend zirkulierenden Virusvarianten weisen F456L-Mutationen im Spike-Protein auf.

Aufgrund der fehlenden in-vitro-Neutralisationsaktivität ist nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen symptomatisches COVID-19 bietet bei Virusvarianten, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

und

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	

² Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung ist die Wirksamkeit von Sipavibart gegenüber den aktuell vorwiegend zirkulierenden Virusvarianten mit F456L-Mutationen im Spike-Protein nicht vorhanden. Eine Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart kann in Einzelfällen dennoch nach ärztlicher Einschätzung in Frage kommen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Sipavibart	2 253,88 € ³
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Juli 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

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

- a) Erwachsene, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

³ Eine wiederholte Anwendung innerhalb eines Jahres kann ggf. angezeigt sein.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Kavigale handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. August 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 24.09.2025 B1

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Sipavibart eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Die vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. Juli 2025 und am 11. Juli 2025 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 Ärztesgesellschaften 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 Sipavibart (COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sipavibart (COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sipavibart
- **Handelsname:** Kavigale
- **Therapeutisches Gebiet:** Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-15-D-1151

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 373,20 kB)

Modul 2

(PDF 757,23 kB)

Modul 3

(PDF 1,09 MB)

Modul 4

(PDF 2,27 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 2,77 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1182/>

15.05.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,25 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sipavibart (Kavigale)

Kavigale 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 aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, mit Indikation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sipavibart:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: November 2023

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 15.05.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 606,08 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 206,01 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 23.06.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 **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 37,34 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 Ärztesgesellschaften 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 **05.06.2025** 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 - Sipavibart - 2025-02-15-D-115*). 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 beigelegt 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 23.06.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 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 August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Juni 2025 um 13:16 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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	05.06.2025
AGIHO - Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie; DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGI - Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; DGP - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	04.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2025

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. Specht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Wähling	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Terzieva	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Long Dang	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AGIHO - Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie; DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGI - Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; DGP - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin						
Hr. Prof. Dr. Spinner (DGI)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Sipavibart (KAVIGALE®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.05.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Sipavibart (KAVIGALE®) Stellung (Projekt: A25-28, IQWiG-Berichte – Nr. 2002) (1). AstraZeneca ist als zuständiger pharmazeutischer Unternehmer (pU) für das Arzneimittel KAVIGALE® direkt betroffen. Sipavibart (KAVIGALE®, Entwicklungsname AZD3152) ist ein langwirksamer neutralisierender monoklonaler Antikörper zur intramuskulären Injektion (i.m.) oder intravenösen (i.v.) Infusion, der gemäß Fachinformation zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind (2), zugelassen ist. Sipavibart ist derzeit die einzige auf dem deutschen Markt verfügbare medikamentöse Präexpositionsprophylaxe von COVID-19, die eine nachweisliche klinische Wirksamkeit gegenüber einer dynamischen SARS-CoV-2-Variantenlandschaft im Studienzeitraum der Studie SUPERNOVA gezeigt hat.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die Nutzenbewertung von Sipavibart wird die internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie SUPERNOVA (Phase 3) herangezogen. Als nutzenbewertungsrelevante Population werden die Patient:innen aus dem Full Pre-exposure Analysis Set (FPAS)¹ der Studie SUPERNOVA selektiert, die entsprechend der COVID-19-Vorsorgeverordnung Anspruch auf eine COVID-19 Präexpositionsprophylaxe haben (3) bzw. die Kriterien der Ständigen Impfkommission (STIKO) für eine Empfehlung zu einer Präexpositionsprophylaxe der COVID-19 erfüllen (4). Daher wird gemäß dieser Vorsorgeverordnung im Dossier die Population der Patient:innen dargestellt (VO-Population), für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Wie im Rahmen mehrerer Untersuchungen dargelegt, sind diese Patient:innen ohne eine medikamentöse Präexpositionsprophylaxe einem besonders hohen	

¹ In der Studie SUPERNOVA wird für die Auswertungen zur Wirksamkeit das FPAS dargestellt, welches alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation umfasst und Patient:innen mit positivem SARS-CoV-2-RT-PCR zu Studienbeginn ausschließt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Risiko für einen schweren und damit potenziell auch tödlichen Verlauf der COVID-19 ausgesetzt (5-11). Für die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie SUPERNOVA zeigen sich im FPAS der VO-Population ausschließlich patientenrelevante Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart. Das Risiko der Patient:innen für das Auftreten einer symptomatischen COVID-19 über einen Zeitraum von 91 Tagen sowie von 181 Tagen wird deutlich gesenkt. Diese Patient:innen sind in der Folge deutlich seltener dem Risiko eines schweren Verlaufs ausgesetzt. Dabei zeigte sich, dass Sipavibart eine breite klinische Wirksamkeit bezüglich der COVID-19 auslösenden SARS-CoV-2-Varianten aufweist. Zusätzlich zeigt Sipavibart ein gutes Sicherheitsprofil und Arzneimittelinteraktionen sind unwahrscheinlich. Insgesamt zeigte die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart in der Studie SUPERNOVA eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Daraus resultiert in der dargestellten VO-Population für die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart im Vergleich zur zVT insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Im Folgenden nimmt AstraZeneca zu den folgenden spezifischen Aspekten der IQWiG-Dossierbewertung (1) Stellung:	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Umsetzung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten in der Studie SUPERNOVA 2. Übertragbarkeit der beobachteten Effekte auf eine vollständig immunisierte Personengruppe 3. Vorliegen der Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe zum Zeitpunkt der 2. Dosis 4. Auswertungen der Studie SUPERNOVA gemäß Treatment-Policy-Strategie 5. Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) bis Tag 91 nach Gabe der Studienmedikation 6. Auswertungen zum Endpunkt bestätigte symptomatische COVID-19 getrennt nach SARS-CoV-2-Varianten (mit bzw. ohne F456L-Mutation) 7. Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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.14 Z. 33 ff	1. Umsetzung der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten in der Studie SUPERNOVA <u>Bewertung des IQWiG:</u> <i>„Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Gleichwohl argumentiert der pU, dass auch die Gabe von Wirkstoffen (wie z. B. Tixagevimab/Cilgavimab), bei denen von keinem maßgeblichen Effekt auf die dargestellten Endpunkte auszugehen sei, eine Umsetzung der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten darstelle. Der pU berücksichtigt für seine Bewertung daher neben dem Vergleich gegenüber Placebo auch den Vergleich gegenüber Tixagevimab/Cilgavimab. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab nicht mit beobachtendem Abwarten gleichgesetzt werden kann.“</i>	Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Dossiers vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung dennoch nicht geeignet, da die Auswertungen auch den Vergleich gegenüber Tixagevimab/Cilgavimab umfassen. Der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarm entspricht nicht Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“. Im Stellungnahmeverfahren reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Teilpopulation gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung der Studie SUPERNOVA zum Vergleich von Sipavibart gegenüber Placebo ein. Diese ausgewertete Teilpopulation umfasst 389 Studienteilnehmende (Sipavibart-Arm N = 221; Kontrollarm N = 168), die nach Umsetzung des Protokoll-Amendments 6 randomisiert wurden. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Teilpopulation, in der die zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ mittel Placebo-Vergleich umgesetzt wurde und ein Versorgungsanspruch gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung besteht. Als relevanter Auswertungszeitraum wird die Erhebung bis unmittelbar vor Verabreichung der 2. Dosis (Tag 181) herangezogen, da keine Informationen vorliegen, ob die Kriterien für eine
I.8 Z. 28 ff	<i>„Tixagevimab/Cilgavimab entspricht nicht der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten (...)“</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> Die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab wies gegenüber den SARS-CoV-2-Varianten während der Durchführung der Studie SUPERNOVA unabhängig von der Dosierung keine ausreichende in vitro Neutralisationsaktivität und keine nachgewiesene klinische Wirksamkeit auf (13). Dies ist auch der Konsens des G-BA in der Bewertung der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe und in der Beratung zur Vergleichstherapie von Sipavibart (12, 13). Unter der Annahme der unzureichenden in vitro Neutralisationsaktivität und der nicht nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab, wird die vom G-BA genannte zVT „beobachtendes Abwarten“ für das vorliegende Anwendungsgebiet adäquat umgesetzt. Die anfängliche Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarm während der Studiendurchführung führt daher zu keiner Verzerrung der Analysen. Allenfalls würden im Falle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitsendpunkte zuungunsten von Sipavibart beeinflusst werden und damit zu einer Unterschätzung des protektiven Effekts von Sipavibart führen.	Präexpositionsprophylaxe gemäß § 2 COVID-19-Vorsorgeverordnung zu Tag 181 weiterhin vorgelegen haben. Für Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 liegen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Zudem wird keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf Jugendliche ab 12 Jahren geliefert.

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)
	Zudem weisen sowohl Sipavibart als auch die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab ein gutes Sicherheitsprofil auf (2, 14-16). So ergaben sich in beiden Anwendungsgebieten der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (Präexpositionsprophylaxe und ambulante Therapie) in den jeweiligen Zulassungsstudien keinerlei klinisch relevante Behandlungsunterschiede zum Nachteil der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu Placebo (14, 17). Daher ist die anfängliche Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarm für die Analysen zur Sicherheit von Sipavibart vernachlässigbar. Die im Dossier dargestellten Analysen der Sicherheitsendpunkte sind demnach valide. Zusammenfassend erachtet AstraZeneca aufgrund dessen den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Sipavibart gegen Placebo bzw. die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarm als korrekte Umsetzung der zVT und demnach als nutzenbewertungsrelevant. Im Rahmen der Stellungnahme werden die Analysen für den Vergleich Sipavibart gegen Placebo aus Transparenzgründen als Sensitivitätsanalyse nachgereicht (siehe Anhang). Mit dem globalen Protokollamendment (Version 7 vom 14.06.2023) wurde im Kontroll-Arm Placebo anstelle der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab	

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)
	als Studienmedikation festgelegt. Für die Auswertung gegenüber Placebo werden nur Patient:innen berücksichtigt, die nach Umsetzung des Protokollamendments am jeweiligen Zentrum randomisiert wurden (d.h. frühestens nach dem 14.06.2023). Der zentrenspezifische Zeitpunkt entspricht dem letzten Tag am jeweiligen Studienzentrum, an dem die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Kontroll-Arm verabreicht wurde. Wurde die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab an einem Zentrum nie eingesetzt, wird dieser Zeitpunkt auf den 14.06.2023 gesetzt. In die Analyse fließen nur Patient:innen ein, deren Randomisierung nach diesem Zeitpunkt erfolgte. Die daraus resultierende Teilpopulation für den Vergleich gegenüber Placebo umfasst im Sipavibart-Arm 221 Patient:innen und im Kontroll-Arm 168 Patient:innen. Die VO-Population von 1.073 Patient:innen teilt sich damit auf in 389 Patient:innen im Vergleich gegenüber Placebo und 684 Patient:innen im Vergleich gegenüber der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab. Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in den beiden Studienarmen Sipavibart gegenüber dem Kontroll-Arm in der VO-Population insgesamt bzw. Placebovergleich der Teilpopulation nach Umsetzung der Protokollversion 7.0 ähnlich. Im Sipavibart-Arm war der	

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)
	Anteil der Frauen etwas höher mit 54,6% (VO-Population) bzw. 60,6% (Placebovergleich). Im Kontroll-Arm waren Männer und Frauen jeweils nahezu gleich verteilt bei ca. 50%. Das mediane Alter der Teilpopulation zum Placebovergleich lag bei 59 Jahren im Sipavibart-Arm bzw. 56,5 Jahren im Kontrollarm und umfasste den Altersbereich von 26 bis 86 Jahren bzw. von 19 bis 84 Jahren. Damit ist dieser ähnlich zu der Altersstruktur der VO-Population insgesamt, in der der Median des Alters bei 59 bzw. 58 Jahren lag und den Bereich von 19 bis 86 Jahren bzw. 12 bis 88 Jahren umfasste. Im mittleren und medianen Body Mass Index (BMI) zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studien-Armen der Teilpopulation zum Placebovergleich (Sipavibart vs. Kontrolle - Mittelwert: 29,4 kg/m² bzw. 28,7 kg/m²; Median: 28,1 kg/m² bzw. 27,9 kg/m²) als auch zwischen den Betrachtungen der Populationen (VO-Population: Sipavibart vs. Kontrolle: Mittelwert: 28,6 kg/m² vs. 27,8 kg/m²; Median: 27,4 kg/m² vs. 27,1 kg/m²). Bezüglich einer COVID-19-Impfung (Ja: 11,8% vs. 11,3%) und einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion (Ja: 1,4% vs. 1,2%) innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung sind die beiden Studienarme untereinander wie auch gegenüber der VO-Population vergleichbar. Das Auftreten einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion ist dabei geringer als in der gesamten VO-Population (Ja: 4,4% vs. 5,1%). Bezüglich der Gabe der	

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)												
	Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung (Ja: 10,0% bzw. 11,3%) ist der Anteil in der Teilpopulation insgesamt etwas geringer im Vergleich zur gesamten VO-Population (Ja: 18,2% bzw. 18,7%). Bei der Auswertung zur symptomsspezifischen Wirksamkeit ergeben sich gleichgerichtete Ergebnisse mit vergleichbaren Effektschätzern für die Inzidenz symptomatischer COVID-19 (Tabelle 1). Tabelle 1: Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 – Sensitivitätsanalyse (Placebovergleich ab Studienprotokoll, Version 7.0) <table><tr><th>Endpunkt Beobachtungsdauer</th><th>Behandlungseffekt RR [95%-KI]^a Sipavibart (n=221) vs. Placebo (n=168)</th></tr><tr><td colspan="2">Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19</td></tr><tr><td>Bis Tag 91</td><td>0,51 [0,24; 1,10]; p-Wert: 0,0859</td></tr><tr><td>Bis Tag 181</td><td>0,69 [0,36; 1,34]; p-Wert: 0,2729</td></tr><tr><td colspan="2">Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Variante ohne F456L-Mutation)</td></tr><tr><td>Bis Tag 91</td><td>0,30 [0,06; 1,53]; p-Wert: 0,1488^b</td></tr></table>	Endpunkt Beobachtungsdauer	Behandlungseffekt RR [95%-KI] ^a Sipavibart (n=221) vs. Placebo (n=168)	Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19		Bis Tag 91	0,51 [0,24; 1,10]; p-Wert: 0,0859	Bis Tag 181	0,69 [0,36; 1,34]; p-Wert: 0,2729	Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Variante ohne F456L-Mutation)		Bis Tag 91	0,30 [0,06; 1,53]; p-Wert: 0,1488 ^b	
Endpunkt Beobachtungsdauer	Behandlungseffekt RR [95%-KI] ^a Sipavibart (n=221) vs. Placebo (n=168)													
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19														
Bis Tag 91	0,51 [0,24; 1,10]; p-Wert: 0,0859													
Bis Tag 181	0,69 [0,36; 1,34]; p-Wert: 0,2729													
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Variante ohne F456L-Mutation)														
Bis Tag 91	0,30 [0,06; 1,53]; p-Wert: 0,1488 ^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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<table><tr><td>Bis Tag 181</td><td>0,88 [0,30; 2,56]; p-Wert: 0,8170^b</td></tr></table> a: Das Relative Risiko (RR) sowie der zugehörige p-Wert basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe, COVID-19-Impfstatus, vorherige SARS-CoV-2-Infektion und Gebrauch der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab als Kovariaten. b: Aufgrund fehlender Konvergenz des Poisson-Modell, wird das RR anhand der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode mit denselben Stratifizierungsfaktoren wie bei der Poisson-Regression berichtet. Patient:innen, die entblindet werden und/oder ein weiteres Präparat zur Prävention der COVID-19 erhalten, werden als Patient:innen ohne COVID-19-Ereignis gewertet. Aufgrund der zusätzlich verringerten Stichprobengröße und dem damit einhergehenden Verlust der statistischen Power sind die Effekte nicht statistisch signifikant. Die VO-Population, die die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation darstellt, umfasst bereits lediglich ca. 32% der gesamten Studienpopulation der Studie SUPERNOVA. Die weitere Einschränkung auf den Vergleich von Sipavibart gegenüber Placebo entspricht ca. 36% der VO-Population und nur noch ca. 12% der ursprünglichen Studienpopulation. Abgesehen von ei-	Bis Tag 181	0,88 [0,30; 2,56]; p-Wert: 0,8170 ^b	
Bis Tag 181	0,88 [0,30; 2,56]; p-Wert: 0,8170 ^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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nem Verlust an statistischer Power und Unterschieden in den zirkulierenden Virusvarianten, besteht keine rationale Begründung dafür, warum der Wirksamkeitsvergleich von Sipavibart gegenüber dem vollständigen Kontrollarm (Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab und/oder Placebo) Vorteile zeigen sollte, nicht aber gegenüber Placebo allein. Das Arbeitspapier des IQWiG zur „Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen“ (Arbeitspapier GA18-01; IQWiG Bericht Nr. 638, (18)) befasst sich mit den Folgen der Effekte bei der Bildung von Teilpopulationen für die Nutzenbewertung. Dabei wird aufgezeigt, dass dies zu einem Verlust an statistischer Power führt und die Wahrscheinlichkeit verringert, echte Behandlungseffekte nachweisen zu können. Als geeignete Testprozedur wird in diesem Kontext die Anhebungsregel (AHR) dargestellt. Nach Bewertung der zugrunde liegenden Voraussetzungen wird die AHR als geeignete Methode benannt, um das Signifikanzniveau für bestimmte Endpunkte auf 15% anzuheben. Für die folgenden Endpunkte liegt in der VO-Population ein statistisch signifikanter Effekt vor, der in der Teilpopulation für den Pla-	

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)					
	cebo-Vergleich jedoch überwiegend nicht mehr statistisch signifikant ist (Tabelle 2). Tabelle 2: Übersicht Endpunkte mit statistisch signifikantem Effekt in der VO-Population <table><tr><td>Symptomspezifische Wirksamkeit</td></tr><tr><td> • Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 • Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 • Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91 </td></tr><tr><td>UE nach SOC & PT bis Tag 103^b</td></tr><tr><td> • SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung • SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19^a • SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe • SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung </td></tr><tr><td>UE nach SOC & PT - Erstdosisanalyse^b</td></tr></table>	Symptomspezifische Wirksamkeit	• Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 • Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 • Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91	UE nach SOC & PT bis Tag 103 ^b	• SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung • SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19^a • SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe • SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung	UE nach SOC & PT - Erstdosisanalyse ^b	
Symptomspezifische Wirksamkeit							
• Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 • Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 • Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91							
UE nach SOC & PT bis Tag 103 ^b							
• SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung • SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19^a • SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe • SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung							
UE nach SOC & PT - Erstdosisanalyse ^b							

• SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung • SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 • SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Dyspnoe <u>UE</u> nach SOC & PT - Gesamter Beobachtungszeitraum^b • SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung • SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 • SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung • SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Schmerzen im Oropharynx a: Für diesen Endpunkt liegt auch in der eingeschränkten Population ein statistisch signifikanter Effekt vor. b: Klinisch nicht-relevante Unterschiede.											
Für diese Endpunkte wird die Anwendung der AHR geprüft und dargestellt (Tabelle 3). Tabelle 3: Prüfung der Voraussetzungen der AHR für die berücksichtigten Endpunkte <table><tr><th>p-Wert Teilpopulation Placebovergleich (ZP)</th><th>p-Wert VO-Population</th><th>RR als Effekt ZP vs. nZP</th><th>Interaktion ZP vs. nZP</th><th>85%-KI Teilpopulation Placebovergleich</th></tr><tr><td colspan="5">Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91^a</td></tr></table>		p-Wert Teilpopulation Placebovergleich (ZP)	p-Wert VO-Population	RR als Effekt ZP vs. nZP	Interaktion ZP vs. nZP	85%-KI Teilpopulation Placebovergleich	Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 ^a				
p-Wert Teilpopulation Placebovergleich (ZP)	p-Wert VO-Population	RR als Effekt ZP vs. nZP	Interaktion ZP vs. nZP	85%-KI Teilpopulation Placebovergleich							
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 ^a											

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)																																																												
	<table><tr><td>p=0,0788</td><td>p=0,0053</td><td>0,51 vs. 0,47</td><td>p=0,8675</td><td>[0,29; 0,89]</td></tr><tr><td colspan="5">Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181^b</td></tr><tr><td>p=0,2729</td><td>p=0,0197</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td colspan="5">Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91^a</td></tr><tr><td>p=0,1488</td><td>p=0,0027</td><td>0,30 vs. 0,18</td><td>p=0,6378</td><td>[0,09; 1,00]</td></tr><tr><td colspan="5">Sicherheit – Endpunkte nach SOC und PT</td></tr><tr><td colspan="5">SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe bis Tag 103^c</td></tr><tr><td>p=0,0873</td><td>p=0,0366</td><td>6,08 vs. 2,18</td><td>p=0,4524</td><td>[1,33; 27,80]</td></tr><tr><td colspan="5">SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 - Erstdosisanalyse^c</td></tr><tr><td>p=0,0794</td><td>p=0,0080</td><td>0,60 vs. 0,67</td><td>p=0,7463</td><td>[0,40; 0,91]</td></tr><tr><td colspan="5">SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 – Gesamter Beobachtungszeitraum^c</td></tr><tr><td>p=0,0794</td><td>p=0,0201</td><td>0,60 vs. 0,76</td><td>p=0,5025</td><td>[0,40; 0,91]</td></tr></table>	p=0,0788	p=0,0053	0,51 vs. 0,47	p=0,8675	[0,29; 0,89]	Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 ^b					p=0,2729	p=0,0197	-	-	-	Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91 ^a					p=0,1488	p=0,0027	0,30 vs. 0,18	p=0,6378	[0,09; 1,00]	Sicherheit – Endpunkte nach SOC und PT					SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe bis Tag 103 ^c					p=0,0873	p=0,0366	6,08 vs. 2,18	p=0,4524	[1,33; 27,80]	SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 - Erstdosisanalyse ^c					p=0,0794	p=0,0080	0,60 vs. 0,67	p=0,7463	[0,40; 0,91]	SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 – Gesamter Beobachtungszeitraum ^c					p=0,0794	p=0,0201	0,60 vs. 0,76	p=0,5025	[0,40; 0,91]	
p=0,0788	p=0,0053	0,51 vs. 0,47	p=0,8675	[0,29; 0,89]																																																										
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 ^b																																																														
p=0,2729	p=0,0197	-	-	-																																																										
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91 ^a																																																														
p=0,1488	p=0,0027	0,30 vs. 0,18	p=0,6378	[0,09; 1,00]																																																										
Sicherheit – Endpunkte nach SOC und PT																																																														
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe bis Tag 103 ^c																																																														
p=0,0873	p=0,0366	6,08 vs. 2,18	p=0,4524	[1,33; 27,80]																																																										
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 - Erstdosisanalyse ^c																																																														
p=0,0794	p=0,0080	0,60 vs. 0,67	p=0,7463	[0,40; 0,91]																																																										
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 – Gesamter Beobachtungszeitraum ^c																																																														
p=0,0794	p=0,0201	0,60 vs. 0,76	p=0,5025	[0,40; 0,91]																																																										

	Für weitere in Tabelle 2 aufgeführte Endpunkte für UE nach SOC und PT konnte kein statistisch signifikanter Effekt in der Teilpopulation mit dem Vergleich von Sipavibart gegenüber Placebo mit der AHR zusätzlich nachgewiesen werden (19). a: Aufgrund fehlender Konvergenz des Poisson-Modell, wird das RR anhand der CMH-Methode mit denselben Stratifizierungsfaktoren wie bei der Poisson-Regression berichtet. b: Das RR sowie der zugehörige p-Wert basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe, COVID-19-Impfstatus, vorherige SARS-CoV-2-Infektion und Gebrauch der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab als Kovariaten. c: Effektmaße zur Sicherheit werden anhand der CMH-Methode ermittelt und die KI der Effektmaße werden mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet. ZP: Zielpopulation, entspricht hier der Teilpopulation mit dem Vergleich von Sipavibart gegenüber Placebo. nZP: Nicht-Zielpopulation, entspricht hier der Teilpopulation mit dem Vergleich von Sipavibart gegenüber Tixagevimab/Cilgavimab. Quotient aus ZP/nZP = 389/684 = 0,57 Voraussetzungen für die Anwendung der AHR: 1. Für die ZP liegt kein statistisch signifikanter Effekt auf dem Niveau 0,05 vor ($p \geq 0,05$). 2. Für die VO-Population liegt ein statistisch signifikanter Effekt auf dem Niveau 0,05 vor ($p < 0,05$). 3. Die Effektschätzungen von ZP und nZP weisen in dieselbe Effektrichtung. 4. Für den Interaktionstest zwischen der ZP und nZP liegt kein statistisch signifikanter Effekt auf dem Niveau 0,05 vor ($p \geq 0,05$). Patient:innen, die entblindet werden und/oder ein weiteres Präparat zur Prävention der COVID-19 erhalten, werden als Patient:innen ohne CO-VID-19-Ereignis gewertet. Die Ergebnisse unter Anwendung der AHR zeigen, dass die Wirksamkeitseffekte auch in der Teilpopulation im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zum Vorteil von Sipavibart sind. Der Verlust statistischer Signifikanz in der kleineren Teilpopulation ist vor allem auf	
--	--	--

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)
	die deutlich reduzierte Fallzahl zurückzuführen. Die Effektstärken sind zudem in der VO-Population sowie in beiden Teilpopulationen zugunsten Sipavibart konsistent und vergleichbar. Damit liegt für die symptomsspezifische Wirksamkeit bis Tag 91 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sipavibart vor. Ergänzend wird die Anwendung der AHR für die Operationalisierungen mit der Treatment-Policy-Strategie für die Endpunkte der symptomsspezifischen Wirksamkeit untersucht. Für die VO-Population wurden in der vorliegenden Stellungnahme diese Operationalisierungen zusätzlich gemäß Dossievorlage aufbereitet (siehe auch unter 4). In der VO-Population liegt für diese Auswertung für die Endpunkte Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (bis Tag 91 und Tag 181) und für Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (Varianten ohne F456L-Mutation, bis Tag 181) ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt von beträchtlichem Ausmaß vor (siehe Anhang Tabellen und Abschnitt unter 4). In der Teilpopulation für den Placebo-Vergleich liegen vergleichbare Effekt-schätzer vor, die aufgrund der erheblich geringeren Stichproben-größe keine statistische Signifikanz mehr erreichen. Über Anwendung der AHR kann gezeigt werden, dass für die Endpunkte zur	

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)
	symptomspezifischen Wirksamkeit bis Tag 91 ein Behandlungseffekt zum Vorteil von Sipavibart vorliegt (19). In der Sicherheit zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt für einzelne unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT): für den PT COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sipavibart, dieser wird bereits im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen diskutiert. Für den PT Grippe ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Sipavibart zur Analyse bis Tag 103, jedoch gibt es weder eine biologische Rationale noch Hinweise für einen medizinischen Zusammenhang für das Auftreten von Grippe mit Sipavibart (siehe Clinical Study Report, CSR) (2, 20). Insgesamt untermauern die konsistenten Effekte über die Populationen (sowohl VO-Population als auch Teilpopulation Placebovergleich mittels AHR) und Operationalisierungen (sowohl While-On-Treatment-Strategie als auch Treatment-Policy-Strategie) hinweg die Aussagekraft der bereits gezeigten Effekte. Damit wird deutlich, dass die Betrachtung des Kontroll-Arms der VO-Population in der Studie SUPERNOVA einen adäquaten Vergleich von Sipavibart gegenüber der zVT darstellt.	

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)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die im Dossier und in der Stellungnahme dargestellten Analysen zum Vergleich von Sipavibart mit dem Kontrollarm der Studie SUPER-NOVA – unter gemeinsamer Berücksichtigung der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab und Placebo – entsprechen einer adäquaten Umsetzung der zVT. Sie sind somit als geeignete Grundlage für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die vorliegenden Ergebnisse belegen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT sowohl in der VO-Population als auch in der Teilpopulation zum Placebovergleich über die Anwendung der AHR. Daraus resultiert für die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart im Vergleich zur zVT insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
	2. Übertragbarkeit der beobachteten Effekte auf eine vollständig immunisierte Personengruppe <u>Bewertung des IQWiG:</u> <u>„Übertragbarkeit der Ergebnisse der Teilpopulation des pU unklar</u>	Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird nur die Patientenpopulation berücksichtigt, für die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist. Gemäß § 2 COVID-19-Vorsorgeverordnung besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), zulasten der GKV nur für Versicherte, wenn

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.22 Z. 36 ff	<i>(...) Grundsätzlich empfiehlt die STIKO für Personen mit Immundefizienz zunächst den Aufbau einer Basisimmunität (bestehend aus mindestens 3-maligem Erregerkontakt, wobei mindestens 1 dieser Kontakte durch eine Impfung erfolgen soll) sowie jährliche Auffrischimpfungen gegen SARS-CoV-2“ (...) „Da aber detaillierte Angaben zu Impfstatus und vorangegangenen Infektionen der Personen in der Teilpopulation fehlen, bleibt unklar, ob beobachtete Effekte aus den vom pU vorgelegten Auswertungen auf eine vollständig immunisierte Personengruppe übertragbar wären.“</i> <u>Anmerkung:</u> Aus dem deutschen Versorgungsalltag existieren nach wie vor keine belastbaren Daten zu Basisimmunität und jährlichen Auffrischungs-impfungen für die nutzenbewertungsrelevante Patient:innen-Gruppe. Zudem kann die nutzenbewertungsrelevante Population gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung ohnehin keinen oder keinen ausreichenden Immunschutz gegen COVID-19 durch Schutzimpfungen erzielen, sodass für die Wirkung einer Impfung im Kontext dieser	3. 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 4. 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 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, von denen mindestens eines zutreffen musste, her:

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)
	Nutzenbewertung von keinem relevanten Effekt auf die Behandlungsergebnisse auszugehen ist. Die im Rahmen der internationalen, multizentrischen Studie SUPERNOVA eingeschlossene VO-Population wurde neben Deutschland, auch in Ländern rekrutiert (21), in denen ein zu Deutschland weitestgehend vergleichbarer Versorgungskontext bezüglich der im Versorgungsalltag eingesetzten SARS-CoV-2-Impfstoffe und dem Ziel durch Impfungen eine Grundimmunisierung zu erreichen, auszugehen ist. Die im Rahmen der Nutzenbewertung eingeschlossenen Patient:innen der bewertungsrelevanten VO-Population weisen gemäß Definition der STIKO eine starke Einschränkung der Immunantwort auf aktive Immunisierung auf (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.2.1 zum Dossier im vorliegenden Anwendungsgebiet). Es ist somit nicht davon auszugehen, dass Impfungen für diese Patient:innen einen ausreichenden Schutz vor einer COVID-19-Erkrankung sowie einem schweren Verlauf bieten können. Insbesondere eine Basisimmunität als Surrogat für einen Impfschutz nach den Kriterien der STIKO, ist für die relevante VO-Population strittig, da diese Patient:innen - wenn überhaupt - nicht wie die Allgemeinbevölkerung über längere Zeiträume von einer aktiven Immunisierung profitieren. Aus diesem	– 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 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.

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)
	Grund empfiehlt die STIKO für diese Patient:innen eine passive Immunisierung bzw. Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab in Betracht zu ziehen (4). Mit Blick auf den deutschen Versorgungskontext bestehen erhebliche Unklarheiten bezüglich einer umfassenden Umsetzung der aktuellen STIKO Impfeempfehlungen. Zum Stand 09.07.2024 wurden für 73,4% über die Gesamtheit der erwachsenen Personen in Deutschland 3 Impfungen berichtet (22), eine jährlich vorgenommene Impfung unter Risikopatient:innen haben für die Saison 2023/2024 jedoch nur 21% (Personen ab 60 Jahre) bzw. 14% (erwachsene Personen mit Grunderkrankungen) der Betroffenen wahrgenommen (23). Ursachen für ausbleibende Grund- oder Folgeimmunisierungen können dabei sowohl in Unverträglichkeiten gegenüber den verfügbaren Impfstoffen als auch in Patient:innen- oder Ärztepräferenzen begründet sein. Entsprechende Daten für die Saison 2024/2025 liegen bisher nicht vor. Daten, welche spezifisch die Impfquoten für immundefiziente Patient:innen gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung betrachten, liegen für Deutschland nicht vor. In Anbetracht der relativ geringen Impfquote unter Patient:innen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen von nur 14-21% gemessen an den	

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)
	Empfehlungen der STIKO, bestehen jedoch auch für immundefiziente Patient:innen gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung erhebliche Zweifel, dass das seitens der STIKO empfohlene Impfschema in relevanten Umfang im Versorgungsalltag umgesetzt wird. Insgesamt ist für Patient:innen mit Immundefizienz gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung daher von einer allenfalls heterogenen Umsetzung der STIKO-Empfehlungen auszugehen. Dies steht im Gegensatz zu dem vom IQWiG formulierten Anspruch, eine Übertragung der beobachteten Effekte auf eine vollständig immunisierte Personengruppe vornehmen zu müssen. Für die VO-Population der Studie SUPERNOVA liegen Daten zum Impfstatus vor Studieneinschluss sowie Informationen zu bereits durchgemachten SARS-CoV-2-Infektionen vor (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5). Die im Rahmen der Case Report Form (CRF) erfassten Daten lassen bei einem Teil der Patient:innen keine Unterscheidung zwischen ungeimpften Patient:innen und solchen ohne Angaben zu COVID-19 Impfungen zu. Unter den Patient:innen mit Angaben zum Impfstatus ist allerdings ein hoher Anteil von 84,8% (VO-Population, siehe Tabelle 4) bzw. 81,9% (Sensitivitätsanalyse, nur Patient:innen in der Teilpopulation des Placebovergleiches mit Einschluss nach	

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)
	Protokollamendment 7, siehe Tabelle 5) mit drei oder mehr Impfungen dokumentiert. Aufgrund des relevanten Anteils an Patient:innen ohne dokumentierte COVID-19 Impfungen bzw. ohne Angaben zu durchgemachten SARS-CoV-2-Infektionen, ist eine abschließende Bewertung der Basisimmunität jedoch nicht uneingeschränkt möglich. Wie oben beschrieben, bestehen entsprechende Unsicherheiten auch für die Versorgung in Deutschland. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass keine spezifischen Daten zur Basisimmunität und jährlichen Auffrischungsimpfungen von immundefizienten Patient:innen gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung in Deutschland vorliegen. Vorhandene Daten für eine allgemeine Risikopopulation für einen schweren COVID-19-Verlauf zeigen jedoch eine eher geringe Impfquote gemessen an den aktuellen Empfehlungen der STIKO, was auf eine heterogene Umsetzung der STIKO-Empfehlungen in der Versorgungsrealität hindeutet. Aus dem Studiendesign der Studie SUPERNOVA, den Standorten der Studienzentren sowie den Daten zu Patient:innen mit vorliegenden Angaben zum Impfstatus, ergeben sich keine Hinweise, die auf geringere Basisimmunität und weniger jährliche Auffrischungsimpfungen in der VO-Population im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext hin-	

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)
	weisen würden. Darüber hinaus liegt bei diesen Patient:innen ohnehin eine starke Einschränkung der Immunantwort auf COVID-19-Impfungen vor: nutzenbewertungsrelevant sind Personen gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung, die aus medizinischen Gründen keinen oder keinen ausreichenden Immunschutz gegen COVID-19 durch Schutzimpfungen erzielen können. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die VO-Population der Studie SUPERNOVA ist bezüglich Basisimmunität und jährlichen Auffrischungsimpfungen vor Studieneinschluss von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.	
	3. Vorliegen der Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe zum Zeitpunkt der 2. Dosis <u>Bewertung des IQWiG:</u> <u>„Relevanz der 2. Dosis der Studienmedikation für die Nutzenbewertung unklar</u>	Als relevanter Auswertungszeitraum wird die Erhebung bis unmittelbar vor Verabreichung der 2. Dosis (Tag 181) herangezogen, da keine Informationen vorliegen, ob die Kriterien für eine Präexpositionsprophylaxe gemäß § 2 COVID-19-Vorsorgeverordnung zu Tag 181 weiterhin vorgelegen haben.

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.23 Z. 23 ff	<i>(...) Der pU legt nicht dar, inwiefern diese Kriterien auch zum Zeitpunkt der 2. Gabe der Studienmedikation (6 Monate nach Gabe der 1. Dosis) erfüllt sind. Somit bleibt unklar, ob bei den in der Teilpopulation berücksichtigten Personen zum Zeitpunkt der 2. Dosis weiterhin eine Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe vorliegt. Ob in der Studie Informationen erhoben wurden, auf Basis derer sich beurteilen lässt, ob weiterhin eine Indikation besteht, bleibt auf Basis der im Dossier vorliegenden Angaben ebenfalls unklar. (...)“</i> <u>Anmerkung:</u> Zur Beurteilung einer COVID-19 und der symptom-spezifischen Wirksamkeit wurden die für die Zusatznutzenbewertung relevanten koprimary Endpunkte „Auftreten und die Zeit bis zur symptomatischen COVID-19-Erkrankung“ jeweils für sämtliche SARS-CoV-2-Varianten und für SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation dargestellt. Die Endpunkte wurden dabei zu Tag 91 und zu Tag 181 nach der 1. Gabe der Studienmedikation untersucht, d.h. jeweils vor Verabreichung der 2. Dosis der Studienmedikation	

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)
	Für die Sicherheitsendpunkte zeigten sich bereits an den dargestellten Erstdosisanalysen (Zeitraum vom Tag der Verabreichung der 1. Dosis bis einen Tag vor Verabreichung der 2. Dosis der Studienmedikation oder bis Tag 188, sofern keine 2. Dosis verabreicht wurde) wenige, klinisch nicht-relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese Erstdosisanalysen ermöglichen bereits eine sehr gute Beurteilung der Nutzendimension Sicherheit und zeigen das gute Sicherheitsprofil von Sipavibart. Vor dem Erhalt der 2. Dosis der Studienintervention bei Besuch 5 wurde die Eignung der Teilnehmer:innen anhand selektierter Kriterien geprüft [siehe Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP) Abschnitt 5.2.3]. Insgesamt zeigte die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart für das FPAS der VO-Population der Studie SUPERNOVA in dem Zeitraum der 1. Dosis bis unmittelbar vor der möglichen Gabe einer 2. Dosis eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens bezüglich wichtiger Wirksamkeitsendpunkte gegenüber der zVT sowie keine klinisch relevanten Unterschiede für die Nutzendimension Sicherheit. Aus den für diesen Zeitraum dargestellten Ergebnissen resultiert der in der VO-Population für die Präexpo-	

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)
	sitionsprophylaxe mit Sipavibart im Vergleich zur zVT insgesamt abgeleitete Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Selbst bei alleiniger Betrachtung der Daten bis unmittelbar vor Verabreichung der 2. Dosis ändert sich die Ableitung des Zusatznutzens nicht. Es zeigen sich für Sipavibart deutliche Vorteile hinsichtlich Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil der Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart für das FPAS der VO-Population der Studie SUPERNOVA. Daraus resultiert in der VO-Population für die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart im Vergleich zur zVT insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
I.23 Z. 37 ff	4. Auswertungen der Studie SUPERNOVA gemäß Treatment-Policy-Strategie <u>Bewertung des IQWiG:</u> <u>„Auswertungen unter Behandlung für die Nutzenbewertung nicht geeignet</u>	Im Addendum des IQWiG vom 11. Juli 2025 wurden die nachgereichten Ergebnisse nach Treatment-Policy-Strategie ausgewertet.

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.24 Z. 12-14	<i>(...) Auswertungen, bei denen keine Zensierung im Falle der zuvor aufgeführten Ereignisse erfolgte (Treatment-Policy-Strategie), waren in der Studie SUPERNOVA als Sensitivitätsanalysen ebenfalls präspezifiziert. Diese legt der pU jedoch ausschließlich in Anhang 4 G zu Modul 4 A des Dossiers vor und bereitet die Daten nicht gemäß Dossievorlage auf. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.“</i> <i>(...) Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich Auswertungen der Studie SUPERNOVA gemäß Treatment-Policy-Strategie relevant.“</i> <u>Anmerkung:</u> Eine zusätzliche Aufbereitung der Ergebnisse nach Treatment-Policy-Strategie nach Dossievorlage wird vorgelegt (24). Diese Auswertung zeigt ebenfalls deutliche signifikante Vorteile zugunsten von Sipavibart, wie auch die im Dossier vorgelegten Ergebnisse nach While-On-Treatment-Strategie. Zusätzlich wird die Treatment-Policy-Strategie auch für den Placebovergleich vorgelegt (19).	

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)
	Die beiden ko-primären Wirksamkeitsendpunkte Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 und Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) sind auch unter Anwendung der Treatment-Policy-Strategie zu Tag 91 (relatives Risiko [RR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,52 [0,33; 0,82]; p=0,0055 und RR [95% KI]: 0,29 [0,12; 0,66]; p=0,0036) statistisch signifikant zugunsten von Sipavibart. Der Endpunkt Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 zeigt auch zu Tag 181 nach Treatment-Policy-Strategie (RR [95% KI]: 0,64 [0,44; 0,92]; p=0,0170) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sipavibart. Die Auswertung der Endpunkte nach While-On-Treatment-Strategie entspricht dem Vorgehen in anderen Prophylaxestudien (15) und war zudem als primäre und vorrangige Analyse präspezifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipavibart zur Präexposition prophylaxe sind daher die im Dossier dargestellten Hauptanalysen relevant. Die hier dargestellten Endpunkte nach Treatment-Policy-Strategie wurden in der Studienmethodik als Sensitivitätsanalyse eingeordnet, lassen aber bei Berücksichtigung für die Nutzenbewer-	

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)
	tung ebenfalls die Ableitung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zu. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Zusatznutzen wird auf Basis der Ergebnisse zur symptom-spezifischen Wirksamkeit unter Verwendung der nach While-On-Treatment-Strategie abgeleitet. Daraus resultiert in der VO-Population für die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart im Vergleich zur zVT insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
I.24 Z. 15 ff	5. Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) bis Tag 91 nach Gabe der Studienmedikation <u>Bewertung des IQWiG:</u> <u>„Auswertungen zu UEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nicht geeignet</u>	Im Addendum des IQWiG vom 11. Juli 2025 wurden die nachgereichten Sicherheitsdaten bis Tag 103 nach Studienbeginn analog zum Studienbericht ausgewertet.

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>(...) Für die Nutzenbewertung sind nur Auswertungen für UEs und schwere UEs geeignet, die auf einer vollständigen Erhebung aller UEs basieren, d. h. hier Auswertungen bis Tag 91 nach Gabe der Studienmedikation. Für schwerwiegende UEs erfolgte dagegen eine vollständige Erhebung über den gesamten Studienzeitraum, weshalb für diesen Endpunkt zur 1. Gabe der Studienmedikation auch Auswertungen bis Tag 180 sinnvoll wären.“</i> <u>Anmerkung:</u> Eine Aufarbeitung der unerwünschten Ereignisse bis Tag 103 nach Studienbeginn analog zum CSR wird vorgelegt (24). Für die Analyse unerwünschter Ereignisse wird für die Visite zu Tag 90 gemäß Statistical Analysis Plan (SAP) ein Toleranzfenster von 13 Tagen berücksichtigt. Somit werden Daten zu unerwünschten Ereignissen bis Tag 103 nach der ersten Studienmedikation erhoben, wenn diese erstmals auftreten, sich verschlechterten oder als schwerwiegend eingestuft wurden.	

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)
	Es ergeben sich für keinen der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse bis Tag 103 statistisch signifikante Unterschiede. Bei den Analysen der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bis Tag 103 zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Sipavibart bei SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (RR [95% KI]: 2,46 [1,04; 5,85]; p=0,0410), SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe (RR [95% KI]: 3,83 [1,09; 13,50]; p=0,0366) und SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung (RR [95% KI]: 2,18 [1,08; 4,38]; p=0,0291). Keiner der beobachteten Unterschiede zuungunsten von Sipavibart ist klinisch relevant. Bei der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 (RR [95% KI]: 0,53 [0,35; 0,79]; p=0,0021) sowie der SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung (RR [95% KI]: 0,55 [0,33; 0,91]; p=0,0191), zeigen sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Vergleichs-Arm. Der Vorteil in der PT: COVID-19 ist zusätzlich klinisch relevant zugunsten von Sipavibart.	

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)
	Bei den Analysen der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bis Tag 103 zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Insgesamt lässt sich von Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen bis Tag 103 weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten. In der Gesamtschau mit den Ergebnissen der weiteren Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit aus dem Dossier ergibt sich damit weiterhin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter Einbezug der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen bis Tag 103 resultiert in der VO-Population für die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart im Vergleich zur zVT insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	

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.24 Z. 32 ff	6. Auswertungen zum Endpunkt bestätigte symptomatische COVID-19 getrennt nach SARS-CoV-2-Varianten (mit bzw. ohne F456L-Mutation) <u>Bewertung des IQWiG:</u> <i>„Auswertungen zum Endpunkt bestätigte symptomatische COVID-19 (...) Zusätzlich zu Analysen unabhängig von der zugrunde liegenden SARS-CoV-2-Variante wären daher Auswertungen getrennt nach SARS-CoV-2-Varianten (mit bzw. ohne F456L-Mutation) wünschenswert.“</i>	Aufgrund der fehlenden in-vitro-Neutralisationsaktivität ist nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen symptomatisches COVID-19 bietet bei Virusvarianten, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten. Nach aktuellen Angaben des Robert Koch-Instituts für die Wochen 8 bis 24 des Jahres 2025 weisen alle analysierten Proben eine F456L-Mutation im Spike-Protein auf – mit Ausnahme eines Anteils von 8,33 % für die Variante BA.3.2.2 in Woche 18.¹ Die zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland vorherrschend zirkulierenden Virusvarianten weisen somit F456L-Mutationen im Spike-Protein auf. Eine Indikation zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 mit Sipavibart erscheint damit zum Zeitpunkt der Beschlussfassung unter Berücksichtigung der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren selbst

¹ Robert Koch-Institut. Überblick über die zirkulierenden SARS-CoV-2 Sublinien [online]. 2025 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardSublineages?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y

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)
	<u>Anmerkung:</u> In der Studie SUPERNOVA wurden als ko-primäre Endpunkte Auswertungen zur symptom-spezifischen Wirksamkeit bestätigte symptomatische COVID-19 Ereignisse sowohl unabhängig von der zugrunde liegenden SARS-CoV-2-Variante als auch separat zu Virusvarianten, die keine F456L-Mutation im Spike-Protein tragen, vorgelegt und zeigen jeweils deutliche Vorteile zugunsten von Sipavibart. Hinsichtlich SARS-CoV-2-Varianten mit F456L-Mutation ist aufgrund der fehlenden in vitro Neutralisationsaktivität gemäß Fachinformation nicht davon auszugehen, dass Sipavibart in diesem Fall einen Schutz gegen eine symptomatische COVID-19 bietet (2). Dementsprechend würde eine zusätzliche post-hoc-Analyse zu symptomatischer COVID-19 bei Virusvarianten mit F456L-Mutation keinen Informationsmehrwert für die Nutzenbewertung liefern. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Auswertungen zum Endpunkt „bestätigte symptomatische COVID-19“ mit SARS-CoV-2-Varianten mit F456L-Mutation liefern keinen Informationsmehrwert für die Nutzenbewertung.	für das vulnerable Patientenkollektiv gemäß § 2 der COVID-19-Vorsorgeverordnung nicht regelhaft angezeigt. Die GKV-Zielpopulation tendiert deshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt gegen Null. Lediglich in Einzelfällen kann eine Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 mit Sipavibart nach ärztlicher Einschätzung dennoch angezeigt sein.

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)
II.10 Z. 10 ff und II.11 Z.2 ff	7. Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen <u>Bewertung des IQWiG:</u> <i>„Die vom pU angegebene Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt überschätzt. Der maßgebliche Grund für diese Bewertung stellt der nicht vorgenommene Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Virusvarianten dar, bei denen davon auszugehen ist, dass Sipavibart aufgrund von fehlender In-vitro-Neutralisationsaktivität keinen Schutz bietet (...)</i> <i>Laut Fachinformation sollte Sipavibart gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende</i>	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Bei der Präexpositionsprophylaxe über den Einsatz von Sipavibart 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 Sipavibart berücksichtigt werden. Aufgrund der fehlenden in-vitro-Neutralisationsaktivität ist nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen symptomatisches COVID-19 bietet bei Virusvarianten, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten. Nach aktuellen Angaben des Robert Koch-Instituts für die Wochen 8 bis 24 des Jahres 2025 weisen alle analysierten Proben eine F456L-Mutation im Spike-Protein auf – mit Ausnahme eines Anteils von 8,33 % für die

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>Virusvarianten angewendet werden. Sipavibart weist laut Fachinformation in vitro eine fehlende Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten auf, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten. (...)</i> <i>Einen Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten, nimmt der pU im Rahmen seiner Herleitung der Patientenzahlen nicht vor. Dieses Vorgehen führt zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.“</i> <u>Anmerkung:</u>	Variante BA.3.2.2 in Woche 18.² Die zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland vorherrschend zirkulierenden Virusvarianten weisen somit F456L-Mutationen im Spike-Protein auf. Eine Indikation zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 mit Sipavibart erscheint damit zum Zeitpunkt der Beschlussfassung unter Berücksichtigung der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren selbst für das vulnerable Patientenkollektiv gemäß § 2 der COVID-19-Vorsorgeverordnung nicht regelhaft angezeigt. Die GKV-Zielpopulation tendiert deshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt gegen Null. Lediglich in Einzelfällen kann eine Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 mit Sipavibart nach ärztlicher Einschätzung dennoch angezeigt sein.

² Robert Koch-Institut. Überblick über die zirkulierenden SARS-CoV-2 Sublinien [online]. 2025 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardSublineages?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y

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)
	In Deutschland findet derzeit keine repräsentative Datenerhebung zur Variantenlandschaft und den Anteilen der jeweiligen Varianten und Sublinien statt. Der tatsächlich aktuelle Anteil an Varianten mit F456L-Mutation ist daher nicht bekannt. Eine hohe Dynamik im Wechsel von Variantenanteilen und der Entstehung neuer Varianten und Sublinien, wie sie auch in der Vergangenheit beobachtet wurden, ist auch für die Zukunft anzunehmen. Dies macht die künftige Entwicklung des Anteils an Varianten mit F456L-Mutation unvorhersehbar. Insgesamt wäre ein Quantifizieren des Effekts der Variantenwirksamkeit auf die Population im Anwendungsgebiet aufgrund erheblicher Unsicherheiten in derzeitigen und künftigen Entwicklungen der Variantenlandschaft rein spekulativ. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine verlässliche Quantifizierung zum Ausschluss eines bestimmten Anteils an Varianten mit F456L-Mutation ist nicht möglich. Die im Dossier hergeleitete Spanne von 381.189-465.897 Patient:innen	

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)
	stellt daher das potenzielle Maximum an Patient:innen bei ausreichender in vitro Neutralisation durch Sipavibart dar.	
Abkürzungsverzeichnis: AHR: Anhebungsregel; BMI: Body Mass Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019); CRF: Klinischer Prüfbogen (Case Report Form); CSR: Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FPAS: Full Pre-exposure Analysis Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: intramuskulär; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; nZP: Nicht-Zielpopulation; PT: Preferred Terms nach MedDRA; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistical Analysis Plan; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus Type 2; SGB: Sozialgesetzbuch; SOC: System Organ Class nach MedDRA; STIKO: Ständige Impfkommission; TPS: Treatment-Policy-Strategie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VO-Population: Population gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung; ZP: Zielpopulation; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Tabelle 4: Letzte verabreichte COVID-19 Impfung und frühere COVID-19-Infektionen (VO-Population)

Letzte verabreichte COVID-19-Impfung	Frühere COVID-19-Infektion Ja / Nein	Sipavibart (n) N = 548	Sipavibart (%)	Tixagevimab/Cilgavimab oder Placebo (n) N = 525	Tixagevimab/Cilgavimab oder Placebo (%)
VO-Population					
Keine Impfung dokumentiert	Ja	153	27,92	151	28,76
	Nein	141	25,73	149	28,38
	Insgesamt	294	53,65	300	57,14
1. Dosis	Ja	2	0,37	3	0,57
	Nein	4	0,73	6	1,14
	Insgesamt	6	1,1	9	1,71
2. Dosis	Ja	8	1,46	15	2,86
	Nein	19	3,47	16	3,05
	Insgesamt	27	4,93	31	5,91
3. Dosis	Ja	25	4,56	26	4,95
	Nein	41	7,48	28	5,33
	Insgesamt	66	12,04	54	10,28
4. Dosis	Ja	24	4,38	18	3,43
	Nein	39	7,12	29	5,52
	Insgesamt	63	11,5	47	8,95
5. Dosis	Ja	23	4,20	20	3,81

Letzte verabreichte COVID-19-Impfung	Frühere COVID-19-Infektion Ja / Nein	Sipavibart (n) N = 548	Sipavibart (%)	Tixagevimab/Cilgavimab oder Placebo (n) N = 525	Tixagevimab/Cilgavimab oder Placebo (%)
	Nein	36	6,57	37	7,05
	Insgesamt	59	10,77	57	10,86
>5. Dosis	Ja	12	2,19	5	0,95
	Nein	21	3,83	22	4,20
	Insgesamt	33	6,02	27	5,15

Tabelle 5: Letzte verabreichte COVID-19 Impfung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss VO-Population (Sensitivitätsanalyse: Teilpopulation Placebovergleich, nur Patient:innen mit Einschluss nach Amendment 7)

Impfungen	Frühere COVID-19-Infektion Ja / Nein	Sipavibart (n) N = 221	Sipavibart (%)	Placebo (n) N = 168	Placebo (%)
VO-Population (Sensitivitätsanalyse, nur Patient:innen mit Einschluss nach Amendment 7)					
Keine Impfung dokumentiert	Ja	63	28,51	41	24,40
	Nein	55	24,87	48	28,57
	Insgesamt	118	53,38	89	52,97
1. Dosis	Ja	2	0,91	2	1,19
	Nein	1	0,45	3	1,79
	Insgesamt	3	1,36	5	2,98
2. Dosis	Ja	3	1,36	10	5,95
	Nein	10	4,52	2	1,19
	Insgesamt	13	5,88	12	7,14

Impfungen	Frühere COVID-19-Infektion Ja / Nein	Sipavibart (n) N = 221	Sipavibart (%)	Placebo (n) N = 168	Placebo (%)
3. Dosis	Ja	12	5,43	7	4,17
	Nein	18	8,14	14	8,33
	Insgesamt	30	13,57	21	12,5
4. Dosis	Ja	7	3,17	6	3,57
	Nein	13	5,88	9	5,36
	Insgesamt	20	9,05	15	8,93
5. Dosis	Ja	6	2,71	8	4,76
	Nein	16	7,24	12	7,14
	Insgesamt	22	9,95	20	11,9
>5. Dosis	Ja	6	2,71	1	0,60
	Nein	9	4,07	5	2,98
	Insgesamt	15	6,78	6	3,58

Übersicht der zusätzlich vorgelegten Ergebnisse:

1. Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Patienten, die nach Protokollversion 7.0 eingeschlossen wurden (Placebovergleich) (19)
 - Hauptanalyse
 - Patientencharakteristika
 - Symptomspezifische Wirksamkeit und Mortalität
 - Sicherheit
 - Gesamtraten und UESI
 - Häufig aufgetretene unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen nach SOC und PT
 - Ergebnisse zur Symptomspezifischen Wirksamkeit nach TPS der Sensitivitätsanalyse (Placebovergleich)
 - Ergebnisse zur Verwendung der Anhebungsregel der Sensitivitätsanalyse (Placebovergleich)
- 2. Weitere Ergebnisse zur VO-Population gemäß Modulvorlage (24)
 - Endpunkte zur Symptomspezifischen Wirksamkeit nach Treatment Policy Strategie
 - Hauptergebnisse zur symptomspezifischen Wirksamkeit
 - Subgruppenergebnisse zur symptomspezifischen Wirksamkeit
 - Sicherheit bis Tag 103
 - Hauptergebnisse zur Sicherheit bis Tag 103
 - Übersicht Subgruppenergebnisse zur Sicherheit bis Tag 103 (Interaktionstests)
 - Subgruppenanalysen für Sicherheit bis Tag 103

Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 2002, Sipavibart (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8462/2025-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sipavibart_D-1151.pdf. [Zugriff am: 15.05.2025]
- 2. AstraZeneca AB. Fachinformation: KAVIGALE 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: April. 2025.
- 3. 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: 13.05.2025]
- 4. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2023/08_23.pdf?_blob=publicationFile&v=3. [Zugriff am: 20.05.2025]
- 5. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, Stand: 11. Januar 2024 2024. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/02_24.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 07.05.2024]
- 6. Häckl D, Pignot M, Dang PL, Lauenroth V, Jah F, Wendtner CM. [Clinical courses and costs for hospitalizations of potentially immunocompromised COVID-19 patients in Germany]. Dtsch Med Wochenschr. 2024;149(7):e38-e46. Klinische Verläufe und Kosten für Hospitalisierungen von COVID-19-Patienten mit potenziell eingeschränktem Immunsystem in Deutschland.
- 7. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. J Infect. 2021;82(3):329-38.
- 8. ElGohary GM, Hashmi S, Styczynski J, Kharfan-Dabaja MA, Alblooshi RM, de la Cámara R, et al. The Risk and Prognosis of COVID-19 Infection in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2022;15(2):45-53.
- 9. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(3):870-5.e1.
- 10. Nachtigall I, Kwast S, Hohenstein S, König S, Dang PL, Leiner J, et al. Retrospective, Observational Analysis on the Impact of SARS-CoV-2 Variant Omicron in Hospitalized Immunocompromised Patients in a German Hospital Network—The VISAGE Study. Vaccines. 2024;12(6):634.
- 11. Deng G, Zhou Q, Meng Y, Sun H, Du S, Liu Y, et al. Risk and outcomes of breakthrough COVID-19 infections in vaccinated immunocompromised patients: A meta-analysis. MedComm (2020). 2023;4(3):e307.
- 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9933/2023-11-02_AM-RL-XII_Tixagevimab-Cilgavimab_D-944_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]

- 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-269. AZD3152 zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung. 2024.
- 14. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A - Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®), Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6201/2022_10_14_Modul4A_Tixagevimab_Cilgavimab.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
- 15. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A - Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®), Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6647/2023_05_08_Modul4A_Tixagevimab_Cilgavimab.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
- 16. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: Oktober. 2024.
- 17. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A - Sipavibart (KAVIGALE®), Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8460/2025_02_13_Modul4A_Sipavibart.pdf. [Zugriff am: 22.05.2025]
- 18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 638 - Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. 2018. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff am: 22.05.2025]
- 19. AstraZeneca GmbH. Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Patienten, die nach Protokollversion 7.0 eingeschlossen wurden (Placebovergleich). 2025.
- 20. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report - Kavigale (sipavibart). 2025.
- 21. AstraZeneca AB. SAS-Auszug: SUPERNOVA - Country and Site-ID Full analysis Set. 2025.
- 22. Robert-Koch-Institut. Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung (bis 30.6.2024) (Stand: 09.07.2024). 2024. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Impfungen-A-Z/COVID-19/Impfquoten/Impfquoten-Tab.html>. [Zugriff am: 03.06.2025]
- 23. Robert-Koch-Institut. VacMap – Dashboard zum Impfgeschehen in Deutschland (Stand: 30.04.2025). 2025. Verfügbar unter: https://public.data.rki.de/t/public/views/VacMap/Erw_Maindashboard?%3Aembed=y&%3Atabs=n. [Zugriff am: 30.05.2025]
- 24. AstraZeneca GmbH. Weitere Ergebnisse zur VO-Population gemäß Modulvorlage. 2025.
-

5.1.1 Weitere Ergebnisse der AstraZeneca GmbH nach mündlicher Anhörung

Siehe D. Anlagen

5.2 Stellungnahme der AGIHO - Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie; DGHO - Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGI - Deutschen Gesellschaft für Infektiologie; DGP - Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Datum	04. Juni 2025
Stellungnahme zu	Sipavibart, 2025-02-15-D-1151
Stellungnahme von	<i>AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie <i>DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie*</i> <i>DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AGIHO, DGI, DGI, DGP



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Sipavibart (Kavigale®) ist ein Verfahren für ein Arzneimittel zur Präexpositionsprophylaxe bei COVID-19. Sipavibart 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. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <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 Vorsorgeverordnung</td><td>Beobachtendes Abwarten</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> Unsere Anmerkungen sind: • 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 Sipavibart für die Präexpositionsprophylaxe ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie SUPERNOVA. Im Dossier grenzt der pharmazeutische				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Vorgaben der COVID-19 Vorsorgeverordnung	Beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
Vorgaben der COVID-19 Vorsorgeverordnung	Beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungsnehmer: AGIHO, DGI, DGI, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unternehmer die Patientenpopulation entsprechend den Vorgaben der deutschen COVID-19-Vorsorgeverordnung ein. • Sipavibart führte in der Gesamtstudie und in der Subpopulation zu einer signifikanten Reduktion an COVID-19-Erkrankungen. Bzgl. der Hospitalisationsrate zeigte sich kein Unterschied und auch die Mortalität war insgesamt niedrig und nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Die Verträglichkeit von Sipavibart war gut, die Rate unerwünschter Ereignisse lag im Verum- und im Placebo-Arm etwa gleich hoch. Sipavibart 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 mit derzeit vor allem F456L-Mutation der zirkulierenden SARS-CoV-2 Varianten in Deutschland nicht möglich, weil bei F456L-Mutation von einem Wirkverlust von Sipavibart auszugehen ist, wie <i>in vitro</i> Studien nahelegen.	
2. Einleitung SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei fast 770.745.000 Personen dokumentiert, über 7.000.000 Pat. sind verstorben [1]. In Deutschland sind über 39.000.000 Personen an COVID-19 erkrankt und über 175.000 verstorben [2]. 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 zuletzt dynamisch verändert [3]. Aktuell zirkulieren vor allem XEC, JN.1, KP.3, KP3.1.1, LB.1 und LP8.1, wobei alle vorgenannten die F456L-Mutation tragen, welche mit einem <i>in vitro</i> Wirkungsverlust von Sipavibart assoziiert ist [4].	

Stellungnehmer: AGIHO, DGI, DGI, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
3. Stand des Wissens Die zugelassenen Schutzimpfungen verhindern die Infektion nicht, reduzieren aber das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 70-95%. Saisonale Covid-19 Auffrischimpfungen (Booster) können die Immunantwort verbessern und werden in Deutschland durch die STIKO für Risikogruppen regelhaft empfohlen [5]. Immundefiziente Pat. haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [5]. Betroffen sind vor allem Pat. mit hereditären Immundefekten sowie Pat. nach Organtransplantation, Pat. nach Stammzelltransplantation ohne vollständige immunologische Rekonstitution sowie Pat. mit hämatologischen Neoplasien, Autoimmunerkrankungen und aktiven soliden, insbesondere metastasierten Tumorerkrankungen [6-8]. Diese Pat. gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Das Konzept der Präexpositionsprophylaxe (PrEP) wurde von anderen Virusinfektionen übernommen und wurde im Kontext der SARS-CoV-2 PrEP mit verschiedenen Präparaten genutzt. Zuletzt ergab sich für das zugelassene Präparat Tixagevimab/Cilgavimab ein Wirkverlust aufgrund neuer SARS-CoV-2 Mutationen. [9] Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie (SUPERNOVA) zum Einsatz von Sipavibart zur Verhinderung einer symptomatischen Covid-19 Erkrankung bei F456L-negativen SARS-CoV-2 Variante sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung einer SARS-CoV-2-Erkrankung <table><tr><th rowspan="2">Studie¹</th><th rowspan="2">Personen²</th><th rowspan="2">Kontrolle</th><th rowspan="2">Neue Therapie</th><th rowspan="2">N³</th><th colspan="2">SARS-CoV-2 Infektion</th></tr><tr><th>Diagnose⁴</th><th>Hospitalisierung⁵</th></tr></table>	Studie ¹	Personen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	SARS-CoV-2 Infektion		Diagnose ⁴	Hospitalisierung ⁵	
Studie ¹						Personen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	SARS-CoV-2 Infektion
	Diagnose ⁴	Hospitalisierung ⁵								

Stellungnehmer: AGIHO, DGI, DGI, DGP

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SUPER NOVA [10] ¹	Immunsupprimierte Pat. mit erhöhtem Risiko für unzureichendes Impfansprechen oder erhöhtes Risiko für <u>eine SARS-CoV-2-Infektion</u>	Beobachtendes abwarten	Sipavibart 300 mg i.m. getrennt als Einmalgabe je an Tag 1 und 181	3349 ³ (2:1)	10,9 vs 7,4 ⁶ p < 0,001	n.s.	
SUPER NOVA [10] ¹	Subgruppe immunsupprimierter Pat. mit erhöhtem Risiko für unzureichendes Impfansprechen oder erhöhtes Risiko für <u>eine F456-L-negative SARS-CoV-2-Infektion</u> ²	Beobachtendes abwarten	Sipavibart 300 mg i.m. getrennt als Einmalgabe je an Tag 1 und 181		5,5 vs 3,3 ⁶ p < 0,001	n.s. ⁹	
¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Personen, Randomisierung in Klammern; ⁴ Anteil an symptomatischer Covid-19 Erkrankung ⁵ Mortalität – kein eigener Endpunkt, erhoben im Rahmen der Sicherheit, als Rate in %; ⁶ Nachweis einer symptomatischen Covid-19 Erkrankung, als Rate in %; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie ; ⁸ Hazard Ratio für neue Therapie ; ⁹ Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis Tag 181 nach Gabe des Prüfpräparates, als Rate in %; ⁹ n. s. – nicht signifikant;							

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Sipavibart 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat ein beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaften.	
	4. 2. Studien Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrischen, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie SUPERNOVA. Einschlusskriterien umfassten Pat. ab dem 12 Lebensjahr mit mindestens einer oder mehreren Kriterien der Immundefizienz: Solider Tumor und aktive Einnahme von Immunsuppressiva; hämatologisches Malignom; Erhalt einer soliden Organtransplantation; Erhalt einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation innerhalb der letzten 2 Jahre oder mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit oder Immunsuppression; Behandlung mit chimärer Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie; Behandlung mit B-Zell-depletierenden Therapien innerhalb des letzten Jahres; mittelschwere oder schwere primäre oder sekundäre (z. B. Hämodialyse) Immunschwäche; fortgeschrittene oder unbehandelte HIV-Infektion; oder jede andere Erkrankung, die eine aktive Immunsuppression erfordert. Der pharmazeutische Unternehmer grenzt die Patientenpopulation entsprechend den Vorgaben der deutschen COVID-19-Vorsorgeverordnung ein. Er identifiziert 548 Pat. mit erhöhtem	

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)
	Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung, die Sipavibart erhalten hatten. Die Analyse ist auf F546L-negative SARS-CoV-2 Infektionen beschränkt. Die Rekrutierung für die Studie begann am 31. März 2023. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].	
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Mortalität war kein Endpunkt von SUPERNOVA. Die Daten zur Sterblichkeit wurden im Rahmen der Sicherheit von Sipavibart ausgewertet. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.	
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. SARS-CoV-2-Infektion Der Anteil von Personen mit einer symptomatischen Covid-19-Erkrankung war primärer Endpunkt der Studie, wobei das Studienprotokoll im Dezember 2023 geändert wurde, um den sekundären Endpunkt von F456L-negativen SARS-Cov-2 Varianten aufzunehmen. Durch die Präexpositionsprophylaxe wurde die Rate von COVID-19-Erkrankungen in der Gesamtstudie und in der VO-Population signifikant gesenkt [RRR] 34·9% [97·5% CI 15·0 bis 50·1]; p=0·0006).	

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)
	4. 3. 2. 2. Hospitalisierung 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 in beiden Armen bei unter 1%.	
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in SUPERNOVA nicht erhoben.	
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Die häufigsten Nebenwirkungen in der Gesamtstudie waren Reaktionen an der Injektionsstelle (4,1%) [9].	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG fokussiert auf die Teilpopulation der in das Dossier aufgenommen Pat. und auf die nach Ansicht der IQWiG-Mitarbeiter*innen fehlende Übereinstimmung mit den Vorgaben von G-BA und BMG. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	
	6. Kombinationstherapie Das Präparat Sipavibart wird allein und nicht in Kombination mit anderen Anti-COVID-19-Arzneimitteln eingesetzt.	
	7. Ausmaß des Zusatznutzens Die einmalige Gabe von Sipavibart führte in der Gesamtzulassungsstudie SUPERNOVA und in der Patientenpopulation des Dossiers zur signifikanten Senkung der Rate an COVID-19-Erkrankungen. In der Gesamtstudie wurde weder die Rate an Hospitalisierung noch die Mortalität signifikant gesenkt, wobei diese in der Studie insgesamt niedrig war. In der vom pharmazeutischen Unternehmen untersuchten Teilpopulation mit F456L-negativen SARS-CoV-2 Infektionen zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied der Rate an Hospitalisierung oder Mortalität.	Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der pivotalen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie SUPERNOVA vor. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird nur die Teilpopulation berücksichtigt, für die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist, und bei der die zweckmäßige

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)
	Im Kontext dieser Nutzenbewertung und der aktuellen COVID-19-Situation sind insbesondere folgende Punkte zu diskutieren: <u>Wirksamkeit bei Varianten und Rekombinanten</u> Eine Wirksamkeit von Sipavibart bei F456L-positiven Varianten ist aufgrund von <i>in vitro</i> Daten nicht zu erwarten [9]. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich in seiner Nutzenbewertung vor allem auf die Subpopulation der F456L-negativen Varianten fokussiert. Derzeit zirkulieren in Deutschland wahrscheinlich unter 5% F456L-negative Varianten, so dass sich die Ergebnisse der SUPERNOVA-Studie nur sehr begrenzt in die aktuelle medizinische Versorgungslandschaft in Deutschland übertragen lassen [3]. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die genomischen Anpassungen des Virus und die Vielfalt der zirkulierenden Varianten stetigen, kaum vorhersehbaren Fluktuationen unterliegt und relevante regionale Unterschiede vorliegen können. So ist sowohl eine weitere Zunahme aber auch eine Abnahme der Prävalenz von F456L-tragenden Varianten möglich. Da Sipavibart in der Lage ist Risikopopulationen vor COVID-19 durch F456L-negative Varianten zu schützen, stellt es eine medizinisch relevante Option der Prävention dar, auch wenn der klinische Nutzen in der aktuellen epidemiologischen Situation wahrscheinlich sehr begrenzt ist. .	Vergleichstherapie mittels Placebo Vergleich angemessen umgesetzt wurde. Für die Patientenpopulation der Erwachsenen liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten „bestätigte symptomatische COVID-19“ und „schwere COVID-19“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SUPERNOVA nicht erhoben. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten für die Endpunkte SUEs (bis Tag 181) und schwere UEs (bis Tag 91) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch

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)
		wegen UEs liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor. Insgesamt ergeben sich für Erwachsene zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen weder Vor- noch Nachteile für Sipavibart im Vergleich zu Placebo. Es liegen keine Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Ein Zusatznutzen von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ ist für diese Patientenpopulation somit nicht belegt. Für Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht liegen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für diese Altersgruppe ist der Zusatznutzen von Sipavibart somit nicht belegt. Bei der Präexpositionsprophylaxe über den Einsatz von Sipavibart zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 sollen Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren,

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)
		einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Sipavibart berücksichtigt werden. Aufgrund der fehlenden in-vitro-Neutralisationsaktivität ist nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen symptomatisches COVID-19 bietet bei Virusvarianten, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten. Nach aktuellen Angaben des Robert Koch-Instituts für die Wochen 8 bis 24 des Jahres 2025 weisen alle analysierten Proben eine F456L-Mutation im Spike-Protein auf – mit Ausnahme eines Anteils von 8,33 % für die Variante

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)
		BA.3.2.2 in Woche 18. ¹ Die zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland vorherrschend zirkulierenden Virusvarianten weisen somit F456L-Mutationen im Spike-Protein auf. Eine Indikation zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 mit Sipavibart erscheint damit zum Zeitpunkt der Beschlussfassung unter Berücksichtigung der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren selbst für das vulnerable Patientenkollektiv gemäß § 2 der COVID-19-Vorsorgeverordnung nicht regelhaft angezeigt. Die GKV-Zielpopulation tendiert deshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt gegen Null. Lediglich in Einzelfällen kann eine Präexpositionsprophylaxe

¹ Robert Koch-Institut. Überblick über die zirkulierenden SARS-CoV-2 Sublinien [online]. 2025 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardSublineages?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y

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)
		von COVID-19 mit Sipavibart nach ärztlicher Einschätzung dennoch angezeigt sein.

Literaturverzeichnis

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. [RKI - Coronavirus SARS-CoV-2](#)
3. [Arbeitsmappe: IGS Dashboard \(rki.de\)](#)
4. Cai Y, Diallo S, Rosenthal K, Ren K, Flores DJ, Dippel A, Oganessian V, van Dyk N, Chen X, Cantu E, Choudhary R, Sulikowski M, Adissu H, Chawla B, Kar S, Liu C, Djokaite-Guraliuc A, Mongkolsapaya J, Rajan S, Loo YM, Beavon R, Webber C, Chang LJ, Thomas S, Clegg L, Zhang H, Sreaton GR, Philbin N, Harre M, Selim A, Martinez-Alier N, Uriel A, Cohen TS, Perez JL, Esser MT, Blair W, Francica JR. AZD3152 neutralizes SARS-CoV-2 historical and contemporary variants and is protective in hamsters and well tolerated in adults. *Sci Transl Med*. 2024 Jun 26;16(753):eado2817. doi: 10.1126/scitranslmed.ado2817. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38924429.
5. https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/04_25.pdf
6. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
7. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patientinnen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html>
8. 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)
9. Hirsch C, Park YS, Piechotta V, Chai KL, Estcourt LJ, Monsef I, Salomon S, Wood EM, So-Osman C, McQuilten Z, Spinner CD, Malin JJ, Stegemann M, Skoetz N, Kreuzberger N. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies to prevent COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jun 17;6(6):CD014945. doi: 10.1002/14651858.CD014945.pub2. PMID: 35713300; PMCID: PMC9205158.
10. Haidar G, Thomas S, Loubet P, Baker RI, Benfield T, Boonyaratankornkit J, Kiertiburanakul S, Kim AHJ, Longbrake EE, Molina JM, Paredes R, Tucker D, Uriel A, Weinmann-Menke J, Aksyuk AA, Clegg LE, Currie A, Yang H, Flyrin K, Gibbs M, Shroff M, Perez JL, Chang LJ, Cohen TS; SUPERNOVA study group. Efficacy and safety of sipavibart for prevention of COVID-19 in individuals who are immunocompromised (SUPERNOVA): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2025 Feb 24:S1473-3099(24)00804-1. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00804-1. Epub ahead of print. PMID: 40015292.

Stellungnahme

Die Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften von Dr. Jürgen Barton (DGP, LMU Klinikum München, Medizinische Klinik und Poliklinik V, München), Prof. Dr. Oliver A. Cornely (DGHO, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Prof. Dr. Stefan Kluge (DIVI, UKE, internistische Intensivmedizin, Hamburg), PD Dr. Jakob Malin (DGI, Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Abteilung Infektiologie, Köln), Prof. Dr. Christina Rieger (Medizinische Gemeinschaftspraxis, Germering), Prof. Dr. Christoph Spinner (DGI, TUM Klinikum, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München), Prof. Dr. Tobias Tenenbaum (DGPI, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Infektiologie und Pneumologie, Mannheim), Prof. Dr. Martin Witztenrath (DGP, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Intensivmedizin mit Arbeitsbereich Schlafmedizin) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Campus Virchow) erarbeitet.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Sipavibart (Kavigale)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten



Gemeinsamer

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Bundesausschuss

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2025 eine Nutzenbewertung zu Sipavibart (Kavigale) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Sipavibart ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Dies entspricht nicht der Einschätzung des Herstellers, der auf Basis der von ihm vorgelegten Auswertungen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar 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	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Sipavibart

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Juni 2025
von 13.16 Uhr bis 13.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Frau Dr. Wähling

Frau Terzieva

Herr Dang

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)**:

Herr Prof. Dr. Spinner



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beginn der Anhörung: 13:16 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Sipavibart, einem Wirkstoff, der zur Präexpositionsprophylaxe bei Covid-19 für Personen ab zwölf Jahren eingesetzt wird.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Mai dieses Jahres. Stellungnahmen haben wir zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, dann eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie eine Äußerung des vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Dr. Wähling, Frau Terzieva und Herr Dang sowie für die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie Herr Professor Dr. Spinner. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, in den Wirkstoff und zu seiner Position zu der Dossierbewertung des IQWiG einzuführen, dann treten wir in eine kurze Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Specht (AstraZeneca): Das übernehme gerne ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Specht, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, und danke für die einleitenden Worte. An dieser Stelle möchte ich alle Anwesenden von unserer Seite begrüßen. Bevor ich mit meinen Ausführungen fortfahre, sei kurz das Team von unserer Seite vorgestellt: Das sind Frau Dr. Wähling, die bei uns den Bereich Medizin repräsentiert, Frau Terzieva, die heute den methodischen und statistischen Teil beantwortet, und Herr Dang und ich repräsentieren den Bereich Markterstattung bei AstraZeneca.

In meinen weiteren Ausführungen möchte ich gerne zunächst auf die Rolle von Sipavibart in der Versorgung eingehen, für Sie zusammenfassen, welche Auswertungen wir im Dossier vorgelegt haben und zusätzlich, was wir mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben.

Wie bereits erwähnt, fange ich mit dem klinischen Stellenwert von Sipavibart an. Sipavibart ist ein neuer, rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG-Antikörper, der seit Februar dieses Jahres in Deutschland zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlung immundefizient sind, zugelassen ist. Wie der Zulassungstext bereits hergibt, handelt es sich bei dieser Zielgruppe von Sipavibart um diejenigen Patienten und Patientinnen, für die eine Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus weiterhin eine erhebliche Bedrohung darstellt. Es handelt sich um Patienten und Patientinnen, denen zum Beispiel ein lebenswichtiges Organ transplantiert wurde, die sich aufgrund einer onkologischen Erkrankung in Behandlung befinden, oder diejenigen, die an einer Autoimmunerkrankung leiden.

Auch wenn die Pandemie zum Glück bereits vorbei ist, können bei diesen Menschen dennoch häufiger schwere und langwierige Covid-19-Krankheitsverläufe auftreten, die deren

Grunderkrankung zusätzlich negativ beeinflussen können. Eine Impfung stellt nach wie vor die wichtigste Primärpräventionsmaßnahme gegen Covid-19 dar. Dennoch können gerade diese immundefizienten Patienten und Patientinnen häufig keinen oder keinen ausreichenden Immunschutz nach einer Impfung aufbauen. Es ist somit die oberste Priorität, die symptomatische Covid-19-Erkrankung bei diesen Patienten und Patientinnen mit Sipavibart zu verhindern. Grundsätzlich ist bei diesen Risikogruppen die Prophylaxe gegenüber einer Behandlung vorzuziehen, um erst gar nicht in eine Situation zu geraten, die für immundefiziente Patienten und Patientinnen kritisch werden könnte.

Sipavibart ist bereits der zweite Wirkstoff, den AstraZeneca nach Tixagevimab/Cilgavimab – einfachheitshalber würde ich gerne den Handelsnamen Evusheld weiterhin benutzen – zur Präexpositionsprophylaxe gegen Covid-19 entwickelt hat. Sipavibart wurde speziell für besonders vulnerable Hochrisikopatienten und -patientinnen entwickelt und besitzt eine breite Variantenwirksamkeit. Darüber hinaus weist Sipavibart eine längere Schutzdauer von circa sechs Monaten auf. Im deutschen Versorgungskontext ist Sipavibart aktuell die bestmögliche verfügbare medikamentöse Präexpositionsprophylaxe von Covid-19 mit nachgewiesener klinischer Wirksamkeit gegenüber den zum Zeitpunkt der Studie zirkulierenden Virusvarianten.

Ich möchte nun gerne auf die Besonderheiten der Nutzenbewertung eingehen. Wir haben hier die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, zulassungsrelevante Phase-III-Studie SUPERNOVA herangezogen. Diese Studie wurde schon in der Omikron-Ära durchgeführt, die von einer gemischten Variantenlandschaft geprägt ist. Bereits seit Studienbeginn zeigte die damals verwendete Wirkstoffkombination Evusheld keine Wirksamkeit. In Rücksprache mit der Europäischen Zulassungsbehörde ist ein Wechsel des Studienkonzepts vorgenommen worden, und der Kontrollarm von Evusheld wurde auf Placebo umgestellt. Die fehlende Wirksamkeit von Evusheld gegenüber den aktuell vorherrschenden Virusvarianten wurde im G-BA-Beratungsgespräch bestätigt, weshalb der G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren festgelegt hat.

Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die anfängliche Gabe von Evusheld in der Studie SUPERNOVA ist aus Sicht von AstraZeneca aber ausgeschlossen und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch diesen gemischten Kontrollarm in der Studie sachgemäß. Für die Herleitung des Zusatznutzens in der Zielpopulation wurde gezielt die erstattungsfähige Verordnungspopulation, wir nennen sie im Dossier „VO-Population“, analysiert. Das ist jene stark immundefiziente Patientengruppe, die gemäß der Covid-19-Vorsorgeverordnung bzw. STIKO-Empfehlung trotz Covid-19-Impfung keinen oder keinen ausreichenden Immunschutz aufweist. Obwohl dieser Zuschnitt der bewertungsrelevanten VO-Population nur noch circa ein Drittel der SUPERNOVA-Gesamtpopulation ausmacht, bleiben die positiven Effekte erhalten.

Sipavibart reduziert im Vergleich zur zVT das Risiko für symptomatische Covid-19-Erkrankungen bis Tag 91 bei allen Virusvarianten um 58 Prozent, bei Varianten ohne F456L-Mutation sogar um 86 Prozent. Wenn wir uns die Ergebnisse der Risikoreduktion für symptomatische Covid-19-Erkrankung über alle Varianten bis Tag 181 anschauen, dann liegen diese unter Sipavibart bei 38 Prozent. Gleichzeitig zeigt Sipavibart gegenüber der zVT keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse und besitzt somit ein sehr gutes Sicherheitsprofil.

Ich möchte nun gerne auf die Kommentare des IQWiG und unsere Stellungnahme dazu eingehen: In dem Nutzenbewertungsbericht wurde seitens des IQWiG unter anderem die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert. Konkret ist hier die Frage, ob mit dem Einsatz von Evusheld im Kontrollarm der Studie zu Studienbeginn die zVT adäquat umgesetzt ist. Daher haben wir in der schriftlichen Stellungnahme zusätzlich Sensitivitätsanalysen zum Placebo-Vergleich mit Sipavibart vorgelegt. Das bedeutet, wir haben nur diejenigen Patienten und Patientinnen in die Analyse eingeschlossen, die nach

Anpassung des Studiendesigns Placebo als Kontrolle erhalten haben. Auch in dieser Population sehen wir unter der Verwendung der sogenannten Anhebungsregel gemäß der IQWiG-Methodik statistisch signifikante Wirksamkeitsvorteile für Sipavibart im Vergleich zu Placebo. Diese Auswertung bestätigt zudem die Ergebnisse und Eignung des gemischten Kontrollarms der VO-Population.

Ich komme an dieser Stelle zu meiner Zusammenfassung: Allesamt belegen die vorgelegten Analysen der Studie SUPERNOVA, dass Sipavibart für die besonders vulnerable Zielgruppe nicht nur wirksam, sondern auch gut verträglich ist. Das sehen wir nicht nur in der nutzenbewertungsrelevanten VO-Population mit dem gemischten Kontrollarm, wo anfänglich Evusheld und anschließend Placebo gegeben wurde, sondern auch im alleinigen Placebo-Vergleich mit der Anhebungsregel. Daraus ergibt sich eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der Vergleichstherapie, und folglich leiten wir hier für Sipavibart im Vergleich zur zVT einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Ich bedanke mich an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit, und gerne stehen wir für weitere Fragen und Diskussionen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung und Einordnung. Sie haben bereits gesagt, insofern brauche ich die Frage nicht mehr an den pharmazeutischen Unternehmer zu richten, dass Sie das Anwendungsgebiet für Sipavibart insbesondere bei Patienten nach Transplantation in onkologischen Behandlungssituationen und bei Autoimmunerkrankungen sehen. Daraus abgeleitet meine Frage an Herrn Professor Spinner: Welche Patientinnen und Patienten bauen nach Ihrer Einschätzung durch die aktive Immunisierung keinen angemessenen Schutz vor Covid-19 auf? Frau Specht hat auf die immundefizienten Patienten hingewiesen. Gibt es da noch Abstufungen? Gibt es weitere Bereiche, an die man denken könnte?

Die zweite Frage: In der für die Nutzenbewertung ausgewerteten Verortungspopulation aus der SUPERNOVA-Studie haben wir bei 50 Prozent der Patienten keine dokumentierten Covid-19-Impfungen. Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine vollständig immunisierte Patientenpopulation ein? Mit der Einschränkung, dass von Frau Specht ausgeführt wurde, dass bei der auch für die Verordnung Voraussetzung gebenden Einschränkung, dass wir es mit immundefizienten Patienten zu tun haben, hier sicherlich davon auszugehen ist, dass bei 100 Prozent niemals eine vollständige Immunisierung eintreten kann. Vielleicht können Sie das etwas einordnen, Herr Professor Spinner.

Herr Prof. Dr. Spinner (DGI): Vielen Dank, Herr Hecken, für Ihre beiden Fragen. Ich will zunächst mit der Population beginnen. Wir sehen seitens der Fachgesellschaften, wie vom pharmazeutischen Unternehmer und dem IQWiG ausgeführt, vor allem solche Patientinnen und Patienten als besonders von Covid-19 gefährdet an, die nicht durch eine aktive Schutzimmunisierung, suffizient schützbar sind. Das sind insbesondere solche nach Organtransplantationen, hämatologischer Stammzelltransplantation, unter B-Zell-depletierender Therapie oder CAR-T-Zelltherapie, also Patientinnen und Patienten, die eine anhaltende Immunsuppression haben und für die hinreichende Studiendaten vorliegen, dass trotz intensivierter aktiver Impfschemata keine suffiziente Immunantwort ableitbar ist.

Zur zweiten Frage: Wir sehen im klinischen Alltag erhebliche Herausforderungen in der Umsetzung der Impfungsempfehlungen zu Covid-19. Wie zu anderen respiratorischen Atemwegserkrankungen ist nach heutigem Stand des Wissens eine wiederholte saisonale Auffrischung im Sinne einer Boosterung erforderlich. Dennoch ist gut in Studiendaten belegt, dass es auch bei Immungesunden im Verlauf nach der Impfung zu nachlassender Immunantwort und damit zu steigendem Infektionsrisiko gegenüber Covid-19 führt.

Frau Specht hat ausgeführt, davon sind insbesondere Patientinnen und Patienten mit anhaltender Grunderkrankung und insuffizientem Ansprechen auf aktive Impfungen gefährdet, wie beispielsweise hämatologische Patientinnen und Patienten, weil diese nicht

nur durch Covid-19, sondern auch durch eine Verzögerung ihrer zugrunde liegenden Grunderkrankungen nicht suffizient medizinisch behandelt werden können. Insofern wäre unsere Einschätzung bezüglich der Population und der zweiten Frage von Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde der Bänke, Patientenvertretung und IQWiG. Gibt es Fragen? – Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In Modul 2 steht, dass erwartet wird, dass Sipavibart durch die verlängerte Halbwertszeit einen Schutz von mindestens sechs Monaten bietet. Wenn man sich die Daten in Modul 1 zum Anteil der Patienten mit symptomatischer Covid-19 ansieht, fällt auf, dass bis Tag 91 im Verumarm hauptsächlich Infektionen mit Virusvarianten aufgetreten sind, die nicht zu den Varianten ohne Mutation zählen. Das ist nachvollziehbar. Das sind die Varianten, gegenüber denen Sipavibart keine oder nur geringe wirksame Neutralisationsaktivität zeigt. Im Zeitraum danach, bis Tag 181, sind dagegen im Verumarm mehr als doppelt so viele Infektionen mit Virusvarianten, gegenüber denen Sipavibart eine Neutralisationsaktivität aufweist, aufgetreten als im Vergleichsarm – 16 versus 7. Wie lässt sich das erklären? Lässt die Wirksamkeit schon nach drei Monaten nach?

Daran anschließend die Frage an die Kliniker: Wie wird das in der Versorgung gehandhabt? Es steht nichts von einer Wiederholungsanwendung in einer Saison.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer möchte für den pU beginnen? Frau Terzieva, bitte.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Ich fange mit der ersten Frage an. Wir sehen, dass es tatsächlich zu Tag 181 bei Varianten mit SARS-CoV-2-Varianten ohne die Mutation keinen statistisch signifikanten Vorteil zeigt. Man kann von einem Powerverlust der Studie ausgehen. Wenn man sich die Gesamtpopulation der Studie anschaut, worauf gepowert wurde, zeigen sich immer noch Vorteile. Weil wir aber ungefähr 30 Prozent, glaube ich, der Studienpopulation für unsere Nutzendossierpopulation betrachten, kann man davon ausgehen, dass Powerverlust daraus zu schließen ist. – Ich glaube, zu der Frage zur Wirksamkeit kann Frau Wähling mehr sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wähling und Herr Professor Spinner. Frau Wähling, bitte.

Frau Dr. Wähling (AstraZeneca): Die Daten zeigen, dass die Wirksamkeit mit den In-vitro-Neutralisationsdaten in Relation gesetzt werden kann. Je höher der ICE-50-Wert ist, das ist der Wert, mit dem der In-vitro-Neutralisationswert angegeben wird, sehen wir in den Daten, dass sich die Wirksamkeit dadurch verkürzt. Das liegt daran, dass man bestimmte Serumkonzentrationen im Blut erreichen muss, abhängig von der Variante, die vorherrscht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Spinner zum zweiten Teil: Zweite Gabe?!

Herr Prof. Dr. Spinner (DGI): Vielen Dank, Herr Hecken, Frau Kunz, für die sehr gute Frage. Tatsächlich wäre analog zu anderen Covid-19-Präexpositionsprophylaxe-Regimen eine wiederholte Gabe aus klinischer Sicht erforderlich. In der Studie wurden die 181-tägigen Post-dose-Zeiträume untersucht. Aus klinischer Sicht wäre eine wiederholte Gabe erforderlich. Die große Schwierigkeit im klinischen Alltag liegt heute im Wesentlichen darin, dass nur noch unter 5 Prozent der zirkulierenden Covid-19-Varianten keine F456L-Mutationen aufweisen, weshalb in der überwiegenden Mehrheit der Fälle von keiner Wirksamkeit des Präparates im jetzigen Alltag auszugehen ist. Grundsätzlich ist das Therapieprinzip für uns in der Klinik für die genannte Population aber durchaus von Interesse. Wie die weitere Entwicklung der Varianten sein wird, das kann niemand vorhersehen.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Bickel und Herrn Kranz vom IQWiG. Frau Bickel von der KBV, bitte.

Frau Bickel: Ich habe gerade vernommen, dass man davon ausgeht, 95 Prozent tragen Virusvarianten, wogegen dieses Medikament nicht wirkt. Die Frage: Setzen Sie es dann überhaupt ein? Das ist die erste Frage an den Kliniker. Die zweite Frage ist: Ist es wahrscheinlich, dass sich diese zirkulierenden Virusvarianten wieder in die Richtung entwickeln, sodass das Medikament wirken könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Spinner zum ersten real zu beantwortenden Teil und zum zweiten, der, wie Sie schon sagten, ein wenig spekulativ ist, weil Sie gesagt haben, wer weiß, was kommt und wie es sich entwickelt. Herr Professor Spinner.

Herr Prof. Dr. Spinner (DGI): Zunächst zur Frage des klinischen Einsatzes: Tatsächlich erfolgt der Einsatz nach meiner Kenntnis und in Rücksprache mit vielen Kolleginnen und Kollegen in Einzelfallentscheidungen, einfach deshalb, weil heute der zusätzliche Schutzeffekt aufgrund der 95 Prozent zirkulierenden Varianten, die nicht empfindlich sind, hochgradig limitiert ist. Dennoch gibt es Patienten wie beispielsweise nach Organtransplantation oder nach Stammzelltransplantation, die insbesondere in ihren höchst vulnerablen Phasen gefährdet sind. Dort kommt es auf Einzelfallentscheidungen zum Einsatz.

Zur zweiten Frage bezüglich der Entwicklung: Die ist tatsächlich spekulativ und schwierig vorhersagbar. Wir haben während der Omikron-Zeit immer wieder Veränderungen von Varianten gesehen. Es gibt neue Berichte über neue Varianten, die aufkommen. Es ist denkbar, dass diese F456L-Mutation, die für die Resistenz gegenüber Sipavibart verantwortlich ist, im Verlauf wieder verschwindet. Stand heute ist das zumindest bei uns anhand der gemeldeten zirkulierenden Varianten nicht der Fall. Es ist aber auch nicht grundsätzlich auszuschließen.

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

Frau Bickel: Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte gerne kurz auf das Eingangsstatement des pharmazeutischen Unternehmers eingehen. Dort wurde auf die Anhebungsregel abgestellt. Ich möchte dazu gerne sagen, dass in der VO-Population im Interventionsarm 100 Prozent das Sipavibart erhalten haben und im Vergleichsarm rund 70 Prozent das Tixagevimab/Cilgavimab und nur 30 Prozent Placebo. Somit entspricht der Vergleichsarm in der VO-Population nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Sie verwenden die Anhebungsregel. Mit der Anhebungsregel kann in gewissen Datensituationen nachgewiesen werden, dass mit der Bildung einer Teilpopulation ein Powerverlust einhergeht. Es kann damit aber nicht nachgewiesen werden, dass eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab mit einer Behandlung mit Placebo bzw. beobachtendem Abwarten gleichzusetzen ist. Das ist aus unserer Sicht insofern nicht notwendig, weil in der Studie ein relevanter Anteil der Personen mit Placebo behandelt wurde und die Fragestellung somit direkt beantwortet werden kann.

Sie haben uns diese relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung vorgelegt, leider nur in der Form von SAS-Outputs ohne die Verwendung von Lesezeichen oder begleitendem Text. Dazu möchte ich anmerken, dass das grenzwertig ist und nicht den Anforderungen einer strukturierten Aufbereitung gemäß den Modulvorlagen entspricht. Uns ist dennoch darin aufgefallen, dass Sie für die schweren UE getrennt nach SOC und PT keine Auswertung für den Zeitraum bis Tag 90 nach erster Dosis für den Vergleich mit Placebo eingereicht haben. Daher meine Frage: Wieso fehlen diese Auswertungen, und können Sie die noch nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pharmazeutischen U? – Frau Terzieva, bitte.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Zu Tag 90 haben wir mit den Stellungnahmen die Auswertungen zu der Sicherheit sowohl für die Placebo- als auch für die VO-Population nachgereicht. Oder habe ich Ihre Frage falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich vermute ja. Ich habe verstanden, dass Herr Kranz kritisiert hat, dass Sie erst zu Tag 90, oder Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Für die Gesamtraten der schweren UE haben Sie das vorgelegt, aber nicht für die Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene. Das sind die Auswertungen, die uns fehlen. Die brauchen wir ebenso bis Tag 90, weil danach nur noch die schweren UE mit einem Kausalzusammenhang erhoben wurden und wir daher die nicht heranziehen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt verstehe ich es auch.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Diese Daten wurden bereits mit dem Dossier eingereicht und befinden sich im Anhang Modul 4G, die Auswertung zu SOC/PT zu Tag 90.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Aber nicht für den Vergleich ausschließlich der mit Placebo behandelten Patienten. Die fehlen uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Terzieva.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Das muss ich nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Könnten Sie das gegebenenfalls noch nachreichen?

Frau Specht (AstraZeneca): Wir prüfen das gerne und schauen, was wir machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz, haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Kranz: Eine weitere Frage habe ich, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Kranz: Uns ist in dieser Teilpopulation, also der Teilpopulation, in der nur gegenüber Placebo verglichen wurde, ein Ungleichgewicht zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm aufgefallen. Im Interventionsarm sind 221 Patienten und im Vergleichsarm nur 168. So ein Ungleichgewicht würde man bei einer Eins-zu-eins-Randomisierung nicht erwarten. Haben Sie dafür eine Erklärung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Terzieva, bitte.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Die Randomisierungssequenz wurde vorab festgestellt, wer Kontrolle und wer Sipavibart bekommt. Wir hatten eine Umstellung des Protokolls im Juni 2023. Nichtsdestotrotz kam es zu individuellen Umstellungen in unterschiedlichen Zentren, sodass wir für diese Auswertung immer davon ausgegangen sind, dass mit der letzten Dosis der Evusheld-Therapie alle Patienten zentrumsindividuell in die Analyse eingeschlossen wurden. Deshalb haben diese Patienten so, wie es in der Randomisierungssequenz stand, ob sie Placebo bzw. Kontrolle oder Sipavibart bekommen – – Deshalb gehen wir nicht von einer Brechung der Randomisierung aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Okay, ich nehme das so zur Kenntnis. Wir hätten auch nicht erwartet, dass es tatsächlich zu einem Bruch der Randomisierung gekommen ist. Uns ist schlicht dieses Ungleichgewicht aufgefallen. Daher wollte ich das einmal nachfragen. Vielen Dank.

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

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch zwei Fragen, eine zielt in die Richtung der Frage von Herrn Kranz zu den unerwünschten Ereignissen. Ein Kritikpunkt betraf die Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen. Sie haben Daten zu Tag 103 nachgereicht. Wir haben uns gefragt, bei den Analysen zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT gab es statistisch

signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Sipavibart. Sie haben geschrieben, dass die Unterschiede nicht klinisch relevant sind. Wir möchten gerne wissen, wie Sie zu dieser Einschätzung gekommen sind. Anhand der Daten kann man das nicht ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer macht das?

Frau Specht (AstraZeneca): Ich glaube, wir haben die Frage nicht ganz verstanden. Frau Kunz, wenn Sie das noch einmal kurz konkretisieren könnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ja, gern. Sie haben die Daten zu den unerwünschten Ereignissen nachgereicht. Anhand der Daten haben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Sipavibart bei den Endpunkten nach SOC und PT gezeigt. Sie haben in der Stellungnahme geschrieben, dass diese Unterschiede nicht klinisch relevant sind. Für uns war nicht ersichtlich, wie Sie zu dieser Einschätzung gekommen sind. Deshalb hätten wir gerne noch einmal gefragt.

Frau Dr. Wähling (AstraZeneca): Für den PT Grippe ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten von Sipavibart, wie Sie gerade gesagt haben, zum Tag 103. Jedoch gibt es weder eine biologische Rationale noch Hinweise für einen medizinischen Zusammenhang für das Auftreten von Grippe mit Sipavibart. Daher sehen wir da keinen Zusammenhang.

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

Frau Dr. Kunz: Ich lasse das jetzt so stehen. Es war erstens nicht nur bei Grippe, es waren auch noch andere Punkte. Das ist Ihre Einschätzung. Aber es ist mit Relevanzschwelle nicht getestet worden, wie Sie zu dieser Einschätzung gekommen sind. Das nehme ich aus der Antwort mit.

Frau Dr. Wähling (AstraZeneca): Doch, es ist mit der Relevanzschwelle begründet. Die Daten liegen im Dossier bzw. in der Stellungnahme vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Kunz, noch eine Frage?

Frau Dr. Kunz: Das werde ich prüfen. Ich habe eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Kunz: Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme Auswertungen unter Anwendung der Treatment Policy Strategie nachgereicht. Laut der IQWiG-Nutzenbewertung erfolgte bei der ursprünglichen Dateneinreichung eine Zensierung bei Personen, bei denen eines der folgenden Ereignisse eingetreten ist: Entblindung, Gabe eines weiteren Präparats sowie gegebenenfalls Covid-19-Ereignisse mit Virusvarianten mit F456L-Mutation oder fehlende Sequenzierungsergebnisse.

Zu den Daten haben wir drei Fragen: Zum einen: Können Sie sagen, bei wie vielen Personen eine Zensierung erfolgte? Wurde bei der Zensierung bei Personen, bei denen eine Infektion mit einer Virusvariante mit der Mutation erfolgte, diese Infektion nicht mitgezählt? Oder wurde ab dieser Infektion diese Person zensiert? Das ist die zweite Frage. Die dritte Frage: Gab es Personen, die ein weiteres Covid-19-Präparat zur Präexpositionsprophylaxe erhalten haben? Wenn ja, welches Präparat haben sie erhalten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Terzieva, bitte.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Ich möchte das kurz erklären. Wir haben im Dossier einmal eine While-On-Treatment-Analyse dargestellt. Das ist die Analyse, die primär in der SAP vordefiniert war. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse – das ist diese Treatment-Strategy-Analyse – ausgewertet. Bei dieser Analyse wurden bestimmte Patienten zensiert. Die Gründe dafür wurden gesagt. Eventuell war die Verblindung nicht mehr gegeben, oder es wurde ein anderes Präparate zur Prophylaxe gegeben. Wir haben sowohl die erste als auch die zweite Analyse mit dem Dossier eingereicht.

Wir haben drei Patienten, die Remdesivir erhielten, alle drei sind im Kontrollarm. Zwei Patienten erhielten Nirmatrelvir und Ritonavir, beide im Kontrollarm. Das ist zur Analyse Tag 90. Zu Tag-180-Analysen haben wir vier Patienten, die Remdesivir bekommen haben, alle im Kontrollarm, und dann haben wir drei Patienten, die Nirmatrelvir plus Ritonavir, ein Patient im Sipavibart-Arm und zwei Patienten im Kontrollarm, und dann haben wir einen Patienten im Kontrollarm, der Molnupiravir bekommen hat. Insgesamt haben wir 109 Zensierungen im Sipavibart-Arm, die ein anderes Medikament bekommen haben, und 97 sind im Kontrollarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, reicht Ihnen das?

Frau Dr. Kunz: Ja, das war ganz informativ, weil anhand der nachgereichten Daten nicht ersichtlich war, wie viele Personen das betroffen hat. Zu der anderen Frage: Können Sie sagen, ob und wenn ja wie viele Patienten aufgrund einer Infektion mit einer Virusvariante mit Mutation zensiert wurden?

Frau Terzieva (AstraZeneca): Ich habe auf meiner Liste keine Patienten, die aus diesem Grund zensiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Frau Specht, ich gebe Ihnen die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen, was wir in der letzten halben Stunde besprochen haben. Bitte schön.

Frau Specht (AstraZeneca): Sehr gerne und vielen Dank für diese Möglichkeit, Herr Professor Hecken. Ich glaube, wir haben hier zwei wesentliche Aspekte diskutiert, zum einen, was die Versorgungsrelevanz von Sipavibart in der jetzigen Situation ist. Wir haben leider alle keine Glaskugel und können nicht in die Zukunft schauen. Tatsächlich ist die Entwicklung der Virusvariantenlandschaft sehr schwer vorhersagbar. Wie wir von Experten gehört haben, stellt Sipavibart momentan für einzelne individuelle Patienten die einzige und bestmögliche Therapiemöglichkeit in einer sehr vulnerablen Therapiesituation dar. Ob das für mehrere Patienten in Zukunft infrage kommt, lässt sich, wie gesagt, sehr schwer vorhersagen.

Nichtsdestotrotz müssen wir uns heute mit der Fragestellung der Nutzenbewertung beschäftigen. Auch hier sind die Gegebenheiten etwas erschwert. In dieser sehr dynamischen Virusvariantenlandschaft haben wir versucht, mit dieser Studie in die Entwicklung einzusteigen, die mit einer sehr dynamischen Entwicklung verbunden ist.

Wie bereits anfangs erläutert, haben wir mit Evusheld gestartet, und das Studienkonzept war zu Beginn der Studie anders geplant. Wir mussten innerhalb weniger Monate auf den Placebo-Vergleich umstellen, was sehr rasch erfolgte. Jetzt stellt sich die Frage, wie wir im Rahmen der Nutzenbewertung diese Fragestellung adäquat bedienen können. Wir haben mit den Vertretern vom IQWiG diskutiert, inwiefern hier die Anhebungsregel anzubringen ist. Die Anhebungsregel könnte genau in diesen Situationen greifen, in denen wir aufgrund der Fragestellung der Nutzenbewertung angewiesen sind, die ursprünglich relevante Population sehr stark zusammenzuschneiden. Wir sprechen hier von circa einem Drittel der Verordnungspopulation, die für den Vergleich mit dem Placebo infrage kommt.

Aus unserer Sicht können wir hier die Anhebungsregel sehr wohl anwenden und den zustande gekommenen Powerverlust dadurch kompensieren, sodass wir auch im Placebo-Vergleich statistisch signifikante Ergebnisse claimen können. Das haben wir nur als eine Sensitivitätsanalyse und als Prüfungskonzept unserer ursprünglichen Analyse eingereicht, die den gemischten Kontrollarm berücksichtigt. Diesen gemischten Kontrollarm sehen wir konform mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weil Evusheld, wie angedeutet wurde, bereits zu Beginn der Studie nicht wirksam war. Deshalb können wir die Analysen zu der gemischten zVT hier sehr wohl für die Nutzenbewertung anbringen. Das zu diesem komplexen

Zusammenhang. Ich hoffe, wir konnten etwas Licht ins Dunkel bringen und bedanken uns für die angeregte Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Sie, Herr Professor Spinner, für die Beantwortung der Fragen. Wir können damit diese Anhörung beenden. Wir werden das natürlich diskutieren. Sie wollten nach den SOC und PT-Ebene schauen. Wenn da noch etwas verfügbar wäre, wäre das gut. Ich bedanke mich, schließe die Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:55 Uh

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

3. Weitere Ergebnisse der AstraZeneca GmbH nach mündlicher Anhörung

**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: 2023-B-269 AZD3152

Stand: November 2023

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

AZD3152 [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

Nutzenbewertung nach §35a SGB V

- Tixagevimab/Cilgavimab; Beschluss vom 2. November 2023

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 (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
AZD3152	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
Tixagevimab/Cilgavimab J06BD03 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.
Casirivimab/Imdevimab J06BD07 Ronapreve® nicht in Verkehr	Ronapreve® wird angewendet zur Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-269 (AZD3152)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	8
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	26
Referenzen	30
Anhang	31

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
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 folgenden am 20.07.2022 und 17.10.2023. 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 3173 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 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Hirsch C et al., 2022 [2].

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): Isa 2021; PROVENT

Charakteristika der Population:

- PROVENT: 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.
- ISA 2021: 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.

Qualität der Studien:

- Siehe Summary of findings (Anhang)

Studienergebnisse:

- Pre-exposure prophylaxis Tixagevimab/cilgavimab versus placebo
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
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.

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 werden hier nur die Ergebniss zur PreP dargestellt.
- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
 - o Suribhatla R et al., 2022 [6]
 - o Bartoszko JJ et al., 2021 [1]

3.2 Systematische Reviews

Soeroto AY et al., 2023 [5].

Efficacy and safety of tixagevimab-cilgavimab as preexposure prophylaxis for COVID-19: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to analyze the effectiveness and safety of tixagevimab-cilgavimab (Evusheld) as pre-exposure prophylaxis against COVID-19

Methodik

Population:

- individuals without SARS-CoV-2 infection (proved by negative RT-PCR or antigen test results) at the start of the study or at the time of enrollment with the inadequate immune response risk from SARS-CoV-2 vaccine (e.g. immunocompromised individuals, organ transplant recipients, patients with malignancy);

Intervention:

- receiving the combination of tixagevimab and cilgavimab at any dosage and through any route of administration during the study period as a preventive measure for COVID-19;

Komparator:

- other agents, standard of care (SOC) or placebo

Endpunkte:

- SARS-CoV-2 infection rates with/without secondary outcomes (hospitalization rate, COVID-19 severity, and COVID-19 mortality)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, Europe PMC, and ClinicalTrials.gov until 3 September 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB v2 instrument
- NOS rating scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 Kohortenstudien zur Präexpositionsprophylaxe der Omicron-Variante

Charakteristika der Population/Studien:

- Siehe Anhang

Qualität der Studien:

TABLE 3 Newcastle-Ottawa quality assessment of observational studies

First author, year	Study design	Selection ^a	Comparability ^b	Outcome ^c	Total score	Remark
Al Jurdi A et al. ²⁵ 2022	Cohort	3	2	2	7	Good
Bertrand D et al. ²⁶ 2022	Cohort	3	2	2	7	Good
Kaminski H et al. ²⁷ 2022	Cohort	3	2	2	7	Good
Kertes J et al. ²⁸ 2022	Cohort	3	2	3	8	Good
Young-Xu et al. ²⁹ 2022	Cohort	3	2	3	8	Good

^a(1) representativeness of the exposed cohort; (2) selection of the non-exposed cohort; (3) ascertainment of exposure; (4) demonstration that outcome of interest was not present at start of study.

^b(1) comparability of cohorts on the basis of design or analysis, (maximum two stars).

^c(1) assessment of outcome; (2) was follow-up long enough for outcomes to occur; (3) adequacy of follow up of cohorts.

Studienergebnisse zur Omicron-Variante:

- five cohort studies were conducted during predominantly Omicron variant of SARS-CoV-2:
- Our meta-analysis still revealed that a combination tixagevimab and cilgavimab may reduce the rate of SARS-CoV-2 infection during predominantly Omicron variant when compared with those who only receive SOC or placebo (OR: 0.26; 95% CI: 0.15–0.47, $p < 0.00001$, $I_2 = 78\%$, random effect models)

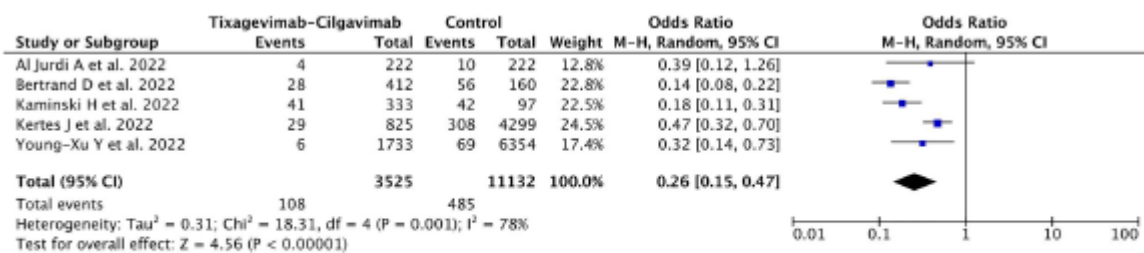


FIGURE 3 Forest plot that demonstrates the sensitivity analysis result after removing the study by Levin MJ et al. for the rate of SARS-CoV-2 infection.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study showed that combination of tixagevimab and cilgavimab may effectively reduce the rate of SARS-CoV-2 infection better than a placebo or SOC. In those who were still getting infected with COVID-19 after the intervention, the rate of hospitalization, severe COVID-19, and mortality from COVID-19 were significantly lowered in the tixagevimab-cilgavimab group than in the control group. Tixagevimab-cilgavimab was also relatively safe as there were no treatment-associated serious adverse events reported. Our study suggested that combination of tixagevimab-cilgavimab may be offered as pre-exposure prophylaxis agents, especially in those who can't be vaccinated or those who have inadequate immune response to the SARS-CoV-2 vaccine.

Kommentare zum Review

- Es wurden nur die Ergebnisse zur Omicron-Variante dargestellt. In die Meta-Analyse wurden Kohortenstudien eingeschlossen, da es keine RCT zu dieser Fragestellung vorlagen.

3.3 Leitlinien

Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2023 [3].

Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

Zielsetzung/Fragestellung

to regularly review the evidence and make recommendations about the treatment and management of persons with COVID-19.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- May 31, 2022

LoE/GoR

- Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)
- 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.

Empfehlungen

Hydroxychloroquine for Prophylaxis

- **Recommendation 3:** In persons exposed to COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Neutralizing Antibodies for Pre-Exposure Prophylaxis

- As of 1/26/2023, based on CDC Nowcast data, fewer than 10% of circulating variants in the US are susceptible to tixagevimab/cilgavimab (Evusheld), the sole product that has been available for pre-exposure prophylaxis. Tixagevimab/cilgavimab is therefore no longer authorized for use in the US until further notice by FDA.

World Health Organization (WHO), 2023 [7].

WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19; 24 March 2023

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: 24 March 2023

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

6. Recommendations for prophylaxis

6.1 Hydroxychloroquine

Strong recommendation against	Updated				
We recommend against administering hydroxychloroquine prophylaxis to individuals who do not have COVID-19 (strong recommendation) <i>Remark: This recommendation applies to individuals with any baseline risk of developing COVID-19 and any hydroxychloroquine dosing regimen.</i>					
Practical Info Given the strong recommendation against using hydroxychloroquine prophylaxis for individuals who do not have COVID-19, practical considerations were felt to be less relevant here.					
Evidence To Decision <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="background-color: #0070c0; color: white; padding: 5px;">Benefits and harms</td> <td style="background-color: #0070c0; color: white; padding: 5px; text-align: right;">Substantial net benefits of the recommended alternative</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 10px;"> Used prophylactically, hydroxychloroquine has no or little effect on death and hospital admission (high certainty), and has no or little effect on laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection (high certainty). It increases the risk of adverse effects leading to discontinuation of the drug (high 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. </td> </tr> </table>		Benefits and harms	Substantial net benefits of the recommended alternative	Used prophylactically, hydroxychloroquine has no or little effect on death and hospital admission (high certainty), and has no or little effect on laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection (high certainty). It increases the risk of adverse effects leading to discontinuation of the drug (high 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.	
Benefits and harms	Substantial net benefits of the recommended alternative				
Used prophylactically, hydroxychloroquine has no or little effect on death and hospital admission (high certainty), and has no or little effect on laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection (high certainty). It increases the risk of adverse effects leading to discontinuation of the drug (high 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.					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="background-color: #0070c0; color: white; padding: 5px;">Certainty of the Evidence</td> <td style="background-color: #0070c0; color: white; padding: 5px; text-align: right;">High</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 10px;"> Certainty was high for all key outcomes. </td> </tr> </table>		Certainty of the Evidence	High	Certainty was high for all key outcomes.	
Certainty of the Evidence	High				
Certainty was high for all key outcomes.					

Values and preferences

We expect few to want the intervention

Given the high certainty of the evidence, the panel inferred that almost all informed individuals would choose not to have the intervention and would decline hydroxychloroquine.

Resources and other considerations

Important negative issues

Hydroxychloroquine is relatively inexpensive and is widely available, including in low-resource settings. Although the cost may be low per patient, the overall cost of delivering a prophylactic intervention on a large scale may be significant. Moreover, the panel raised concerns about diverting hydroxychloroquine stocks away from patients with other conditions for whom this medication is indicated (36).

Justification

When moving from the evidence to the strong recommendation against the use of hydroxychloroquine to prevent COVID-19-related outcomes, the panel emphasized the evidence suggesting no or little effect on mortality and hospital admission along with an increased risk of adverse effects. For a more detailed discussion about how high certainty of no or little effect may be achieved with low event rates and the steps separating administration of a prophylactic intervention from the occurrence of an important clinical endpoint, please refer to the discussion on special methodological considerations relevant to this guideline (section 4.1). Of note, when updating this recommendation, the panel considered data on mortality from 12 trials (n=8379) randomizing participants to hydroxychloroquine or standard care/placebo. This strengthened the panel's certainty that prophylactic interventions, in be oriented to evaluate other more promising prophylactic interventions. Notwithstanding, the panel also reiterated that a strong recommendation signifies that its members believed that individuals would choose not to receive hydroxychloroquine prophylaxis, which implies that there may be exceptions. The panel did not find any evidence of a subgroup effect as a function of known exposure to SARS-CoV-2 infection or by dose Hydroxychloroquine crosses the placental barrier and there are concerns that it may lead to retinal damage in neonates. the populations studied in these clinical trials, will not lead to large reductions in mortality given their risk of death is very small. Although certain subgroups of vulnerable individuals may have been under-represented in previous hydroxychloroquine prophylaxis trials, the panel maintained its view that, given the existing evidence, it would be extremely unlikely that hydroxychloroquine would lead to a meaningful mortality reduction even in those subgroups, and highly unlikely that future trials would successfully enrol individuals that previous trials have not been able to enrol thus far. In light of this evidence, the panel did not anticipate important variability when it comes to patient values and preferences. In addition, the panel decided that contextual factors such as resources, feasibility, acceptability and equity for countries and health care systems were unlikely to alter the recommendation. The panel acknowledged that a strong recommendation against hydroxychloroquine to prevent COVID-19 indicates that this area is no longer a research priority and that resources devoted to clinical research should rather almost all well-informed

Subgroup analyses of hydroxychloroquine. Of note, for trials that enrolled participants without a known exposure, the weekly dose of hydroxychloroquine was used as the variable of interest to account for longer term prophylaxis; for trials that enrolled participants following a known exposure to SARS-CoV-2, the cumulative dose was used as the variable of interest to reflect shorter term prophylaxis. As no subgroup effect modification was found, the strong recommendation is applicable across risk groups and dose regimens of hydroxychloroquine. The trials included participants from North and

South America and Europe who either had a known exposure to a person with SARS-CoV-2 infection or who were considered at risk given their professional occupations (e.g. health care workers).

Applicability Regarding special populations, none of the included RCTs enrolled children, and therefore the applicability of this recommendation to children is currently uncertain. However, the panel had no reason to think that children would respond any differently to prophylactic hydroxychloroquine. There were similar considerations in regards to pregnant women, with no data directly examining this population, but no rationale to suggest they would respond differently to other adults.

Clinical Question/ PICO

Population: Individuals at risk of COVID-19
Intervention: Hydroxychloroquine
Comparator: Standard care

Summary

The [Table](#) shows the characteristics of the RCTs evaluating hydroxychloroquine compared with standard care/placebo included in the LNMA informing the recommendation (3). The GDG was informed by 12 trials (n=8379 participants) when they made this recommendation in December 2022 (9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20). The most recent LNMA publication (3) contains an additional trial comparing hydroxychloroquine to active interventions (35).

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Standard care	Intervention Hydroxychloro quine	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Mortality	Based on data from 6,822 participants in 7 studies. (Randomized controlled)	3 per 1000 Difference:	3 per 1000 0 fewer per 1000 (CI 95% 3 fewer – 2 more)	High	Hydroxychloroquine has little or no effect on mortality.
Admission to hospital	Based on data from 7,432 participants in 10 studies. (Randomized controlled)	3 per 1000 Difference:	1 per 1000 2 fewer per 1000 (CI 95% 6 fewer – 2 more)	High	Hydroxychloroquine has little or no effect on hospital admission.
Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection	Odds ratio 0.95 (CI 95% 0.62 – 1.32) Based on data from 8,379 participants in 12 studies.	62 per 1000 Difference:	59 per 1000 3 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer – 19 more)	High	Hydroxychloroquine has little or no effect on laboratory-confirmed COVID-19 infection.
Adverse events leading to discontinuation	Based on data from 6,153 participants in 9 studies.	22 per 1000 Difference:	28 per 1000 6 more per 1000 (CI 95% 2 more – 10 more)	High	Hydroxychloroquine has a small increase in adverse effects leading to discontinuation.

6.2 Tixagevimab-cilgavimab

Conditional recommendation against

New

We suggest not to use tixagevimab-cilgavimab in individuals who do not have COVID-19 (conditional recommendation).

Remark: This recommendation applies to all individuals who do not have COVID-19.

Practical Info

Given the conditional recommendation against using tixagevimab-cilgavimab prophylaxis for individuals who do not have COVID-19, practical considerations were felt to be less relevant here.

Evidence To Decision

Benefits and harms

The panel reviewed clinical trial evidence, available via the LNMA (3), in parallel with subsequent in vitro data on virus neutralization efficacy of tixagevimab-cilgavimab (see section 6.2.1). The panel noted that while the clinical trial results suggested prophylactic use of tixagevimab-cilgavimab reduced the occurrence of laboratory-confirmed symptomatic COVID-19 (i.e. individuals were only tested if they developed symptoms). Tixagevimab-cilgavimab were not associated with reductions in hospital admissions or deaths. Moreover, the panel also concluded that these modest benefits represent the

best-case scenario obtained under bygone conditions since new SARS-CoV-2 sublineages have since replaced the former Omicron sublineages that could be neutralized by tixagevimab-cilgavimab.

Certainty of the Evidence

Having concluded that recently emerged in vitro evidence rendered the clinical trial results obsolete, the panel abstained from rating the certainty of the underlying evidence.

Values and preferences

The GDG inferred that, in the absence of compelling evidence of clinical effectiveness for the currently circulating SARS-CoV-2 sublineages, the majority of informed individuals would choose not to receive tixagevimab-cilgavimab.

Resources and other considerations

The panel placed a low value on minor health benefits associated with a costly intervention of limited availability and requiring parenteral administration. Conversely, the panel placed a high value on preserving resources for interventions with a high certainty of benefit and noted the availability of effective therapeutic options.

The conditional recommendation against the use of tixagevimab-cilgavimab is supported by the requirement for expertise to offer such prophylaxis, and the availability of oral antiviral therapies recommended for treatment.

Justification

When moving from the evidence to the conditional recommendation against the use of tixagevimab-cilgavimab to prevent COVID-19-related outcomes, the panel emphasized in vitro evidence reducing the applicability of tixagevimab-cilgavimab prophylaxis trial data to the point of precluding any certainty rating. In this context, all panel members agreed on

the direction of the recommendation, but not on the strength of the recommendation. Approximately half of the panel voted for a strong recommendation also because they believed that it would be extremely unlikely for previous SARS-CoV-2 sublineages to re-emerge. Moreover, in the event that new sublineages might be neutralized by tixagevimab-cilgavimab as former sublineages were, in vitro neutralization, a sine qua non condition for clinical effectiveness, would not guarantee clinical effectiveness. Panel members who voted for a conditional recommendation underscored that it nonetheless remained theoretically possible that former sublineages would continue to cause COVID-19 in certain regions and that, assuming that real-time monitoring of the prevalence of SARS-CoV-2 sublineages was available, a significant number of extremely vulnerable individuals may chose to receive prophylactic tixagevimab-cilgavimab. All panel members agreed that any prophylactic use of this intervention should be restricted to extremely vulnerable individuals, i.e. those who highly unlikely to mount an immune response following COVID-19 vaccination and who, due to a limited physiological reserve, are at increased risk of developing severe manifestations of COVID-19.

Noting that similar in vitro evidence led to a strong recommendation against the therapeutic use of human monoclonal antibodies, the panel noted that while there exists no alternative for prophylaxis, while patients who develop COVID-19 have other therapeutic options.

Clinical Question/ PICO

Population:	Individuals at risk of COVID-19
Intervention:	Tixagevimab + cilgavimab
Comparator:	Standard care/placebo

Summary

The [Table](#) shows the characteristics of the RCT evaluating tixagevimab-cilgavimab compared with standard care/placebo included in the LNMA informing the recommendation [3].

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Standard care/ placebo	Intervention Tixagevimab + cilgavimab	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Mortality	Based on data from 5,197 participants in 1 studies. (Randomized controlled)	2 per 1000 Difference:	1 per 1000 1 fewer per 1000 (CI 95% 30 fewer – 28 more)		
Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection	Odds ratio 0.23 (CI 95% 0.07 – 0.74) Based on data from 5,172 participants in 1 studies. (Randomized controlled)	65 per 1000 Difference:	17 per 1000 48 fewer per 1000 (CI 95% 62 fewer – 17 fewer)		
Admission to hospital	Based on data from 5,197 participants in 1 studies. (Randomized controlled)	4 per 1000 Difference:	0 per 1000 4 fewer per 1000 (CI 95% 35 fewer – 27 more)		
Serious adverse events	Based on data from 5,197 participants in 1 studies. (Randomized controlled)	37 per 1000 Difference:	37 per 1000 0 fewer per 1000 (CI 95% 11 fewer – 10 more)		

6.2.1 Mechanism of action

Tixagevimab (COV2-2196, AZD8895) and cilgavimab (COV2-2130, AZD1061) are a combination (Evusheld, AZD7442) of human monoclonal antibodies that bind to nonoverlapping regions of the receptor-binding domain (RBD) of the SARS-CoV-2 Spike protein (37). Both antibodies are Fc-engineered IgGs, whereby amino acid substitutions increase pharmacokinetic half-life by 2 to 4-fold, but also reduce recruitment of effector functions (38). The combination of tixagevimab and cilgavimab administered prophylactically as intravenous infusion prevented infection animal models by ancestral SARS-CoV-2 (39) but animal data for currently circulating variants are unavailable. Resistance to both antibodies occurred when historical variants were placed under a selective pressure in vitro (40). Cilgavimab selected for N74K, R346I, K444Q/E/R and S686G, tixagevimab selected for G476D and N487D, and the combination selected for R346G, E484K, and F486V. Unlike sotrovimab and casirivimab-imdevimab, tixagevimab-cilgavimab is administered intramuscularly, which provides lower serum concentrations than when equivalent doses are administered intravenously. In vitro neutralization of BA.1 Omicron was compromised for both tixagevimab and cilgavimab (41)(42), but for subsequent earlier Omicron sublineages, the activity of cilgavimab (but not tixagevimab) was partially restored (43). For more recent variants including BA.2.75.2, BQ.1, BQ.1.1, and XBB lineages, the in vitro neutralization of both antibodies is compromised (22)(44)(45)(46)(47).

Kommentare zur Leitlinie:

Hydrochloroquine ist in Deutschland in diesem AWG derzeit nicht zugelassen.

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2023 [4].

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 74.1

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 30.05.2023

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

8. Chemoprophylaxis

Updated

Info Box

The Drug Treatment Panel is responsible for developing recommendations specific to pre- and post-exposure prophylaxis.

Recommendations are subsequently reviewed by the Guidelines Leadership Group and approved by the Steering Committee prior to publication. In addition, all recommendations are reviewed by the Consumer Panel to establish acceptability to the patient population for which they are relevant.

Currently there are no recommended chemoprophylaxis for COVID-19 pre or post-exposure prophylaxis

8.2 Hydroxychloroquine for pre-exposure prophylaxis

Not recommended

For healthcare workers with no active COVID-19, do not use hydroxychloroquine for pre-exposure prophylaxis outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

Additional information

Trials are needed in special populations, including children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care. Until further evidence is available, do not use hydroxychloroquine for pre-exposure prophylaxis in these populations unless they are eligible to be enrolled in trials.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

Evidence To Decision

Benefits and harms

Important harms

General adult population

In addition to uncertainty around the benefits for people at high risk of being exposed to individuals with COVID-19, there are well-known harms, with potentially severe adverse events. Although most of the information on side effects and harms is derived from long-term use, potential acute harms include prolonged QT interval and lowered convulsive threshold. Long-term harms include retinopathy and chronic cardiac myopathy, among several others.

There are several known and potential interactions with other drugs. Although overdose of hydroxychloroquine may have potentially fatal complications, this is unlikely when taken at prophylactic doses.

Children and adolescents

Paediatricians have considerable experience with hydroxychloroquine in children and adolescents for other indications.

Pregnant and breastfeeding women

Hydroxychloroquine is used in pregnant and breastfeeding women for the treatment of malaria and autoimmune diseases. Studies of hydroxychloroquine for these indications have shown a favourable safety profile, though further research is needed.

People requiring palliative care and older people living with frailty or cognitive impairment

There may be additional concerns regarding harms in these populations.

Certainty of the Evidence

Low

General adult population

Certainty of the evidence is low for laboratory-confirmed diagnosis, moderate for adverse events and confirmed or probable infection (due to included studies terminating early), low for serious adverse events and symptoms compatible with COVID-19 (due to studies being terminated early and few events), and very low for discontinuation due to adverse events.

Children and adolescents, pregnant women, people requiring palliative care and older people living with frailty or cognitive impairment

Certainty of the evidence was downgraded further for all outcomes due to indirectness, as these special populations were not included in the trials.

Values and preferences

Substantial variability is expected or uncertain

General adult population

We have no systematically collected information regarding patients' preferences and values. The panel believes that since there is uncertainty regarding the benefit to harm ratio, some patients may prefer to wait while other patients may be more willing to take risks.

Children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, people requiring palliative care and older people living with frailty or cognitive impairment

In addition to the concerns in the general adult population, variability may be expected in preferences and values for these populations given the potentially different goals of care.

Resources

Important issues, or potential issues not investigated

We have no systematically collected evidence regarding cost-benefit. Depending on the treatment, not only should the cost and resource implications be considered but also the potential impact on reduced access to these treatments by patients currently using them for other indications.

Equity

Important issues, or potential issues not investigated

General adult population

We have no systematically collected direct evidence regarding impact on equity. There is a risk of creating inequity as some populations are currently not eligible to be enrolled in trials and some will live in geographic areas where opportunities for enrolment are limited or non-existent.

Children and adolescents, pregnant and breastfeeding women

Because the benefit-to-harm ratio is uncertain, this recommendation protects these more vulnerable populations.

People requiring palliative care and older people living with frailty or cognitive impairment

Since these populations are particularly at risk from COVID-19, we encourage trials that include these populations (with appropriate baseline measurement of frailty and cognitive impairment). Given the absence of trials and uncertain benefit-to-harm ratio, this recommendation protects these more vulnerable populations.

Acceptability

Important issues, or potential issues not investigated

General adult population, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women

Although we have no systematically collected evidence regarding acceptability, hydroxychloroquine is likely to be acceptable to both patients and clinicians.

People requiring palliative care and older people living with frailty or cognitive impairment

Because the benefit-to-harm ratio is uncertain, acceptability may vary due to individual decision-making around goals of care.

Feasibility

Important issues, or potential issues not investigated

Implementability of the recommendation is limited by the fact that not all populations are eligible to be enrolled in trials and some will live in geographic areas where opportunities for enrolment are limited or non-existent.

Rationale

General adult population

There is currently limited evidence about the impact of hydroxychloroquine for pre-exposure prophylaxis on the prevention of COVID-19 in healthcare workers. The panel has significant concerns regarding the potential harms of unproven treatments. We therefore recommend that hydroxychloroquine for pre-exposure prophylaxis should only be used to prevent COVID-19 infection in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.

Children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, people requiring palliative care and older people living with frailty or cognitive impairment

There is an urgent need for trials that include these populations to inform clinical management of COVID-19. Given the limited evidence in the general adult population, use of once-weekly hydroxychloroquine for pre-exposure prophylaxis for the prevention of COVID-19 infection in these populations should be avoided until evidence becomes available.

Clinical Question/ PICO

Population: Healthcare workers (with no active or prior COVID-19)
Intervention: Pre-exposure hydroxychloroquine
Comparator: Placebo

Summary

Pre-exposure prophylactic hydroxychloroquine may be no more effective at preventing COVID-19 infection in high-risk healthcare workers than placebo and may result in more adverse events.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from three randomised trials that compared hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis with placebo in 1884 high-risk healthcare workers with no active or prior COVID-19 [188][189][394].

We have found two new studies comparing hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis with placebo among healthcare workers at high risk (Syed et al. medRxiv doi: [10.1101/2021.05.17.21257012](https://doi.org/10.1101/2021.05.17.21257012) and Naggie et al. medRxiv doi: [10.1101/2021.08.19.21262275](https://doi.org/10.1101/2021.08.19.21262275)). These studies are currently under review and will be incorporated in a future version of the guideline.

Study characteristics

Two studies reported comparatively low doses of hydroxychloroquine: in Rajasingham et al. participants were given a loading dose of 400 mg (two 200 mg tablets) of hydroxychloroquine twice separated by 6-8 hours, followed by 400 mg (two 200 mg tablets) either once or twice weekly for 12 weeks [189]. Participants in Grau-Pujol et al. were given 400 mg hydroxychloroquine daily for 4 days, followed by 400 mg once weekly for one month [?]. In the study by Abella et al. participants received 600 mg of hydroxychloroquine daily for 8 weeks [188].

Median age ranged from 31 to 42 years in the hydroxychloroquine arms and from 34 to 40 years in the placebo arms. The proportion of women ranged from 53% to 83% in the hydroxychloroquine arms and 49% to 73% in the placebo arms. One study explicitly excluded pregnant women [?], one study did not specify whether pregnant or breastfeeding women were eligible [188], and no pregnant women enrolled in the third study, although 30 women reported breastfeeding at baseline [189].

What are the main results?

Pre-exposure prophylactic hydroxychloroquine probably increases incidence of adverse events (108 more per 1000 healthcare workers; RR 1.45 CI 95% 1.14 to 1.84; 1801 participants in 3 studies). Pre-exposure prophylactic hydroxychloroquine may make little or no difference to the number of people who contract laboratory-confirmed COVID-19, experience symptoms compatible with COVID-19, develop confirmed or probable infection, experience serious adverse events or who discontinue treatment due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is low for laboratory-confirmed diagnosis, moderate for adverse events and confirmed or probable infection (due to included studies terminating early), low for serious adverse events and symptoms compatible with COVID-19 (due to studies being terminated early and few events), and very low for discontinuation due to adverse events.

Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, known acute harms for hydroxychloroquine include prolonged QT interval and lowered convulsive threshold. Long-term harms of relevance include retinopathy and chronic cardiac myopathy [52]. There are several known and potential interactions with other drugs [52]. Although overdose of hydroxychloroquine may have potentially fatal complications, this is unlikely when taken at prophylactic doses. In pregnancy, it is only recommended when benefits outweigh harms [52].



Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Placebo	Intervention Pre-exp HCQ	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Laboratory-confirmed diagnosis End of treatment 9 Critical	Relative risk 0.87 (CI 95% 0.4 – 1.88) Based on data from 1,877 participants in 3 studies. ¹ (Randomized controlled)	16 per 1000 Difference:	14 per 1000 2 fewer per 1000 (CI 95% 10 fewer – 14 more)	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ²	Hydroxychloroquine pre-exposure prophylaxis may have little impact on laboratory-confirmed diagnosis in healthcare workers (26 events).
All-cause mortality End of treatment 6 Important	Based on data from 1,608 participants in 2 studies. ³				There were no deaths.
Serious adverse events End of treatment 6 Important	Relative risk 0.78 (CI 95% 0.31 – 2.01) Based on data from 1,752 participants in 2 studies. ⁴ (Randomized controlled)	11 per 1000 Difference:	9 per 1000 2 fewer per 1000 (CI 95% 8 fewer – 11 more)	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ⁵	Hydroxychloroquine pre-exposure prophylaxis may have little impact on serious adverse events in healthcare workers (18 events).
Adverse events End of treatment 6 Important	Relative risk 1.45 (CI 95% 1.14 – 1.84) Based on data from 1,801 participants in 3 studies. ⁶ (Randomized controlled)	241 per 1000 Difference:	349 per 1000 108 more per 1000 (CI 95% 34 more – 202 more)	Moderate Due to serious risk of bias ⁷	Hydroxychloroquine pre-exposure prophylaxis probably increases adverse events in healthcare workers.
Symptoms compatible with COVID-19 12 weeks 6 Important	Relative risk 0.75 (CI 95% 0.5 – 1.11) Based on data from 1,483 participants in 1 studies. ⁸ (Randomized controlled)	77 per 1000 Difference:	58 per 1000 19 fewer per 1000 (CI 95% 39 fewer – 8 more)	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ⁹	Hydroxychloroquine pre-exposure prophylaxis may have little impact on development of symptoms compatible with COVID-19 in healthcare workers (95 events).
Confirmed or probable infection 12 weeks 6 Important	Relative risk 0.87 (CI 95% 0.6 – 1.27) Based on data from 1,483 participants in 1 studies. ¹⁰ (Randomized controlled)	79 per 1000 Difference:	69 per 1000 10 fewer per 1000 (CI 95% 32 fewer – 21 more)	Moderate Due to serious risk of bias ¹¹	Hydroxychloroquine pre-exposure prophylaxis probably has little or no impact on confirmed or probable infection (107 events).
Discontinuation due to adverse events 8 weeks 6 Important	Relative risk 0.95 (CI 95% 0.2 – 4.54) Based on data from 125 participants in 1 studies. ¹² (Randomized controlled)			Very low Due to serious risk of bias and very serious imprecision ¹³	There were too few events (6 events) to determine whether hydroxychloroquine pre-exposure prophylaxis increases or decreases discontinuation due to adverse events.

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

Consensus recommendation

New

Do not routinely use tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19.

Additional information

The Taskforce previously recommended that tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) should not be routinely used for pre-exposure prophylaxis, but that use may be considered in individuals who are severely immunocompromised. This recommendation was based on the PROVENT trial [454], 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).

The PROVENT trial was conducted before the emergence of Omicron as the dominant variant. Since the development of the initial recommendations, a significant body of in vitro evidence has emerged demonstrating a significant reduction in activity of tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) against the Omicron BA.4, BA.5 and newer sub-variants (including recombinant variants such as XBB and XBF). As a result, it is unlikely that tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) is effective as pre-exposure prophylaxis due to currently circulating variants of COVID-19; however, use may be considered in exceptional circumstances, in individuals who are severely immunocompromised where risk of infection with the BA2 variant is more likely, as in vitro evidence suggests that some efficacy remains for Omicron BA2 variant.

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.

Evidence To Decision

Benefits and harms

Small net benefit, or little difference between alternatives

Tixagevimab plus cilgavimab probably has little impact on incidence of positive SARS-CoV-2 infection, emergency department visits, adverse events or serious adverse events. We are unsure if tixagevimab plus cilgavimab impacts all-cause mortality or progression to severe disease.

Certainty of the Evidence

Moderate

Certainty is moderate for positive SARS-CoV-2 infection, emergency department visits, adverse events and serious adverse events due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty is low for all-cause mortality and progression to severe disease due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Values and preferences

Substantial variability is expected or uncertain

We have no systematically collected information regarding patients' preferences and values.

Resources

Important issues, or potential issues not investigated

The limited availability of tixagevimab plus cilgavimab, as well as the high cost of treatment, are limiting factors preventing widespread use of this treatment.

Equity

Important issues, or potential issues not investigated

We have no systematically collected evidence regarding impact on equity; however any limitations on availability and the significant cost of tixagevimab plus cilgavimab may affect equity based on geographic area and access to tixagevimab plus cilgavimab.

Acceptability

Important issues, or potential issues not investigated

Although we have no systematically collected evidence regarding acceptability, treatment is probably acceptable to both patients and clinicians.

Feasibility

No important issues with the recommended alternative

The Therapeutic Goods Administration provisionally approved the use of tixagevimab plus cilgavimab for use as pre-exposure prophylaxis on 24 February 2022 for the following indications:

- individuals who have moderate-to-severe immune compromise due to a medical condition or receipt of immunosuppressive medications or treatments that make it likely that they will not mount an adequate immune response to COVID-19 vaccination; or
- individuals for whom vaccination is not recommended due to a history of severe adverse reaction to a COVID-19 vaccine or COVID-19 vaccine component (TGA).

Clinical Question/ PICO

Population: Evusheld for COVID-19 prophylaxis
Intervention: Evusheld
Comparator: Placebo – pre-exposure prophylaxis

Summary

Evidence indicates that tixagevimab plus cilgavimab likely has little impact in reducing SARS-CoV-2 infection when used as pre-exposure prophylaxis, however it may be of benefit in treating patients who are severely immunocompromised.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from the PROVENT trial [454] that compared tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) with placebo in 5197 adults who were expected to benefit from having received treatment due to either increased risk of inadequate response to vaccination, or increased risk of exposure due to a high density work and/or living environment.

Study characteristics

Mean age of participants was 53 years and 46% were women. Approximately 25% of participants were aged 65 years or over. Participants received a single dose of Evusheld, consisting of two simultaneous intramuscular injections (150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab). Pregnant and breastfeeding women and children and adolescents were ineligible.

What are the main results?

Tixagevimab plus cilgavimab probably has little impact on incidence of positive SARS-CoV-2 infection, emergency department visits, adverse events or serious adverse events. We are unsure if tixagevimab plus cilgavimab impacts all-cause mortality or progression to severe disease.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for positive SARS-CoV-2 infection, emergency department visits, adverse events and serious adverse events due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty is low for all-cause mortality and progression to severe disease due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The Therapeutic Goods Administration has granted provisional determination for Evusheld. As of 24 February 2022,

Evusheld is not approved for use for the prevention of SARS-CoV-2 infection.

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Placebo – pre- exp prophylaxis	Intervention Evusheld	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Positive SARS-CoV-2 infection 9 Critical	Relative risk 0.24 (CI 95% 0.1 – 0.55) Based on data from 5,172 participants in 1 studies. ¹ (Randomized controlled)	10 per 1000 Difference:	2 per 1000 8 fewer per 1000 (CI 95% 9 fewer – 4 fewer)	Moderate Due to serious imprecision ²	Evusheld probably has little impact on positive SARS-CoV-2 infection (25 events)
Severe COVID-19 6 Important	Relative risk 0.17 (CI 95% 0.01 – 4.12) Based on data from 5,172 participants in 1 studies. ³ (Randomized controlled)	1 per 1000 Difference:	0 per 1000 1 fewer per 1000 (CI 95% 1 fewer – 3 more)	Low Due to very serious imprecision ⁴	We are uncertain whether evusheld increases or decreases severe COVID-19 (1 event)
Emergency department visits 6 Important	Relative risk 1.54 (CI 95% 0.92 – 2.57) Based on data from 5,172 participants in 1 studies. ⁵ (Randomized controlled)	11 per 1000 Difference:	17 per 1000 6 more per 1000 (CI 95% 1 fewer – 17 more)	Moderate Due to serious imprecision ⁶	Evusheld probably has little or no difference on emergency department visits (77 events)
Adverse events 6 Important	Relative risk 1.03 (CI 95% 0.95 – 1.12) Based on data from 5,197 participants in 1 studies. ⁷ (Randomized controlled)	342 per 1000 Difference:	352 per 1000 10 more per 1000 (CI 95% 17 fewer – 41 more)	Moderate Due to serious imprecision ⁸	Evusheld probably has little or no difference on adverse events
Serious adverse events 6 Important	Relative risk 1.09 (CI 95% 0.67 – 1.78) Based on data from 5,197 participants in 1 studies. ⁹ (Randomized controlled)	13 per 1000 Difference:	14 per 1000 1 more per 1000 (CI 95% 4 fewer – 10 more)	Moderate Due to serious imprecision ¹⁰	Evusheld probably has little or no difference on serious adverse events (73 events)
All-cause mortality 9 Critical	Relative risk 0.5 (CI 95% 0.13 – 2) Based on data from 5,197 participants in 1 studies. ¹¹ (Randomized controlled)	2 per 1000 Difference:	1 per 1000 1 fewer per 1000 (CI 95% 2 fewer – 2 more)	Low Due to very serious imprecision ¹²	We are uncertain whether evusheld increases or decreases all-cause mortality (8 events)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 17.10.2023

#	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 Oct 2018 and Oct 2023, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 13.10.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	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

#	Suchfrage
	"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])
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 (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
15	(#14) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchfrage
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 13.10.2023

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])
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

#	Suchfrage
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 ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.10.2023

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

Referenzen

1. **Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Martinez JPD, et al.** Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2021;373:n949.
 2. **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>.
 3. **Infectious Diseases Society of America (IDSA).** Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 11.0.0 [online]. 26.06.2023. Arlington (USA): IDSA; 2023. [Zugriff: 13.10.2023]. URL: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v11.0.0.pdf>.
 4. **National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 74.1 [online]. 30.05.2023. Melbourne (AUS): National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2023. [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/0b4c8c7d-f57c-4524-b60d-e690ff0b4452/published_guideline_7252-74_1.pdf.
 5. **Soeroto AY, Yanto TA, Kurniawan A, Hariyanto TI.** Efficacy and safety of tixagevimab-cilgavimab as pre-exposure prophylaxis for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2023;33(2):e2420.
 6. **Suribhatla R, Starkey T, Ionescu MC, Pagliuca A, Richter A, Lee LYW.** Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of tixagevimab/cilgavimab for prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients. *Br J Haematol* 2023;201(5):813-823.
 7. **World Health Organization (WHO).** WHO living guideline: drugs to prevent Covid-19; version 3.2 [online]. 24.03.2023. Genf (SUI): WHO; 2023. [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/3a4b0beb-adcc-47ca-8270-12da119565bf/published_guideline_4960-3_2.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Anhang

Anhang 1: Hirsch C et al., 2022 [2]

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 ^a	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.

Anhang 2: Soeroto AY et al., 2022 [5].

TABLE 1 Characteristics of included studies

Study	Design	Participants	Tixagevimab-cilgavimab dose	Control	Predominant SARS-CoV-2 variant	Mean age (years)	Male (%)	Adverse events	Outcome ^a
Al Jurdi A et al. ²⁸ 2022	Retrospective cohort	Solid organ (kidney, liver, and lung) transplant recipients	222 patients: - 150-150 mg IM (40.5%) - 300-300 mg IM (59%) - 450-450 mg IM (0.5%)	222 patients:	Omicron BA.1 and BA.2	64	61%	- Nausea, vomiting, diarrhea (1.8%) - Headache (1.4%) - Abdominal pain (0.9%)	1,2,4
Bertrand D et al. ²⁶ 2022	Retrospective cohort	Fully vaccinated kidney transplant recipients with no or weak humoral response (<264 BAU/ml) 1 months after last injection	412 patients: 150 mg tixagevimab + 150 mg cilgavimab IM	160 patients: - SOC (61.3%) - Casirivimab-imdevimab (38.7%)	Omicron BA.1 and BA.2	59.6	60.6%	No serious adverse events (Details not reported)	1,2,3,4
Kaminski H et al. ²⁷ 2022	Retrospective cohort	Kidney transplant recipients, considered as nonresponders (anti-spike antibody <7 BAU/ml) or low responders (anti-spike antibody 7-264 BAU/ml) after 3 doses of mRNA vaccines	333 patients: 150 mg tixagevimab + 150 mg cilgavimab IM	97 patients: SOC only	Omicron BA.1 and BA.2	59.6	62%	Not reported	1,2,3,4
Kertes J et al. ²⁸ 2022	Retrospective cohort	Patients aged >12 years with minimum weight of 40 kg, who did not have positive PCR or antigen results in the last months, were not vaccinated against COVID-19 in the last 2 weeks, and had evidence of severe immunosuppression	825 patients: 150 mg tixagevimab + 150 mg cilgavimab IM	4299 patients: SOC only	Omicron BA.1 and BA.2	61.3	54.7%	Not reported	1,2,3,4
Levin MJ et al. ¹⁶ 2022	Double-blind RCT	Adults (>18 years) who had an increased risk of an inadequate response to COVID-19 vaccination, an increased risk of exposure to SARS-CoV-2, or both	3441 patients: 150 mg tixagevimab + 150 mg cilgavimab IM	1731 patients: placebo	B.1.1.7.1 (Alpha) and B.1.617.2 (Delta)	53.5	53.9%	- Injection site reaction (2.7%) - Anaphylaxis (<0.1%)	1,3
Young-Xu et al. ²⁹ 2022	Retrospective cohort	Patients aged >18 years who were immunocompromised	1733 patients: 300 mg tixagevimab + 300 mg cilgavimab IM	6354 patients: SOC only	Omicron BA.1, BA.2, and BA.2.12.1	67.9	91%	Not mentioned	1,2,4

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-269

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	7. November 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i> Zur Präexpositionsprophylaxe (PreP) von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht hat in Deutschland lediglich das monoklonale Antikörper-Kombinationspräparat Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) eine Zulassung erhalten. Die Zulassung datiert vom 25.03.2022. Die Anwendung als PreP beinhaltet zwei intramuskuläre Injektionen der beiden Antikörper, die bei fortbestehender Indikation halbjährlich vorzunehmen sind (1). Die Zulassung begründete sich auf den Daten der PROVENT-Studie, einer randomisierten placebokontrollierten Studie, die eine 82,8-prozentige Risikoreduktion bezüglich des Auftretens einer symptomatischen Infektion bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf (95 % CI 65,8–91,4), Follow-up 6 Monate) in der Anwendung als PreP aufzeigen konnte (2). Im Studienzeitraum zirkulierten neben dem Wildtyp die Alpha-, Beta- und Delta-Variante. Unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) erfolgte im Mai 2022 die Erstellung der S1-Leitlinie zur „SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe“, in der Indikationsstellung und Anwendung klar definiert wurden (3). Auch die STIKO griff in ihrer „21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung“ eine Empfehlung und wissenschaftliche Begründung zur COVID-19-PreP mit Tixagevimab/Cilgavimab für bestimmte Personengruppen (relevanten Beeinträchtigung der Immunabwehr, Personen mit nachgewiesener fehlender Serokonversion nach COVID-19-Impfung sowie Personen mit Kontraindikationen gegen die zugelassenen COVID-19-Impfstoffe) auf.

Seit Einsatz jeglicher monoklonaler Antikörper gegen COVID-19 ist jedoch bereits bekannt, dass die neutralisierende Wirksamkeit der Präparate gegen verschiedene Sars-CoV-2-Varianten und deren Sublinien stark variabel ist. Ebenso bekannt ist die genetische Variabilität von Sars-CoV-2, die dazu führt, dass sich stets verändernde Virusvarianten weltweit zirkulieren und vorherrschend sind. Diese steten Veränderungen von Sars-CoV-2 und die Tatsache, dass die Neutralisationskapazität der monoklonalen Antikörper stark von der Virusvariante und den Sublinien abhängig ist, führte bereits im Dezember 2022 dazu, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) auf die fehlende oder reduzierte In-vitro-Wirksamkeit der zugelassenen monoklonalen Antikörper gegenüber den zu diesem Zeitpunkt bereits vorherrschenden Sublinien der Omikron-Variante hingewiesen hat (4). Verschiedene publizierte In-vitro-Studien zeigten eine fehlende Neutralisationskapazität gegen Sublinien von Sars-CoV-2-Omikron-Variante BA.5 (BQ1.1, BF.7 und BQ.1) sowie gegen die XBB- und XBB.1-Sublinien (5-8). Klinische Wirksamkeitsdaten liegen somit weiterhin nicht vor.

Unter Berücksichtigung der dynamischen Datenlage erfolgte im Februar 2023 eine Aktualisierung der Empfehlung zur Sars-CoV-2-PreP mit Tixagevimab/Cilgavimab, die den Einsatz der Antikörperkombination deutlich eingrenzte. Seither soll eine PreP nur noch in begründeten Einzelfällen bei bestimmten Hochrisikopersonen zum Einsatz kommen (9).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die protektive Wirkung der PreP mit Tixagevimab/Cilgavimab wird in Fachkreisen nur noch als geringgradig eingeschätzt.

Bei hohem Risiko für schwere Verläufe kann die Gabe des Kombinationsantikörpers in begründeten Einzelfällen jedoch als additive Gabe weiterhin in Erwägung gezogen werden. Wenn Tixagevimab/Cilgavimab zur SARS-CoV-2-PreP eingesetzt wird, empfiehlt die STIKO eine Dosierung von 300 mg/300 mg ab einem Alter von zwölf Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (10) – also eine Dosierung, die nicht der Zulassung entspricht (laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung hier 150 mg/150 mg).

Unter begründeten Einzelfällen werden Hochrisikopersonen mit schwerer Immundefizienz und einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung verstanden. Dies sind insbesondere Personen:

- 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 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.

Falls keine PreP vorgenommen wird, ist unabhängig davon die Beachtung von Hygienemaßnahmen und vor allem die COVID-19-Impfung als wesentliche Maßnahme für jegliche Risikopersonen sinnvoll und empfohlen (9).

Im Falle einer Sars-CoV-2-Infektion o. g. Personengruppen sei an dieser Stelle auf die Möglichkeit und die Empfehlungen einer frühzeitigen antiviralen Therapie hingewiesen (11, 12).

Referenzliste:

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Evusheld® (Tixagevimab / Cilgavimab) – Produktinformation. Amsterdam; 18.08.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_de.pdf.
2. Levin MJ, Ustianowski A, Wit S de, Launay O, Avila M, Templeton A et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med 2022; 386(23):2188–200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620.
3. Malin JJ, Wörmann B, Kluge S, Karagiannidis C, Krieger D, Specker C et al. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI). S1-Leitlinie SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe. Version 1.0; AWMF-Register-Nr. 092-002; 9.5.2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-002l_S1_SARS-CoV-2_Prae-Expositionsprophylaxe_2022-05_01.pdf.
4. European Medicines Agency. ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2. News. Amsterdam; 09.12.2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2>.
5. Wang Q, Iketani S, Li Z, Liu L, Guo Y, Huang Y et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. Cell 2023; 186(2):279-286.e8. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.018.
6. Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. N Engl J Med 2023; 388(1):89–91. doi: 10.1056/NEJMc2214302.
7. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Jäck H-M, Pöhlmann S et al. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. Lancet Infect Dis 2023; 23(1):22–3. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00733-2.
8. Planas D, Bruel T, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Porrot F, Maes P et al. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6, and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. Nat Commun 2023; 14(1):824. doi: 10.1038/s41467-023-36561-6.
9. Robert Koch-Institut. STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin 8; 23.02.2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf.
10. Robert Koch-Institut. STIKO: 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung Epidemiologisches Bulletin 33; 18.8.2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/33_22.pdf.
11. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD et al. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI). S3-Leitlinie – Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19. AWMF-Register-Nr. 113-001; 2.3.2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001lG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2023-03.pdf.

12. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. 8.2.2023. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile. doi: 10.25646/6539.2.

Ergänzende Unterlagen im Rahmen der mündlichen Anhörung

Sipavibart (KAVIGALE[®])

AstraZeneca GmbH

Weitere Ergebnisse

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

Ergänzende Angaben zur mündlichen
Anhörung am 23. Juni 2025
Vorgangsnummer: 2025-02-15-D-1151

25.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	2
Ergebnisse für schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus der Studie SUPERNOVA für Patienten, die nach Protokollversion 7.0 eingeschlossen wurden (Placebovergleich).....	3
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3
Schwere unerwünschte Ereignisse	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COVID-19	Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
UE	Unerwünschtes Ereignis
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

Ergebnisse für schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus der Studie SUPERNOVA für Patienten, die nach Protokollversion 7.0 eingeschlossen wurden (Placebovergleich)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 1: Ergebnisse für jegliche Schwerwiegende UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM - Bis Tag 103 (Placebovergleich)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2/221 (0,9)	0/168 (0,0)
Febrile Neutropenie		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Febrile Neutropenie	2/221 (0,9)	0/168 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamt		
SOC: Herzerkrankungen	3/221 (1,4)	2/168 (1,2)
Akuter Myokardinfarkt		
SOC: Herzerkrankungen, PT: Akuter Myokardinfarkt	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Vorhofflimmern		
SOC: Herzerkrankungen, PT: Vorhofflimmern	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Herzinsuffizienz		
SOC: Herzerkrankungen, PT: Herzinsuffizienz	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Herzinsuffizienz akut		
SOC: Herzerkrankungen, PT: Herzinsuffizienz akut	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Linksherzinsuffizienz		
SOC: Herzerkrankungen, PT: Linksherzinsuffizienz	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Abdominalschmerz		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Abdominalschmerz	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Diarrhö		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Diarrhö	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Übelkeit		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Erbrechen		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Erbrechen	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Nekrose an der Injektionsstelle		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Nekrose an der Injektionsstelle	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Fieber		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Fieber	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt		
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Akute Cholezystitis		
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen, PT: Akute Cholezystitis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Hepatitis toxisch		
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen, PT: Hepatitis toxisch	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Überempfindlichkeit		
SOC: Erkrankungen des Immunsystems, PT: Überempfindlichkeit	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9/221 (4,1)	8/168 (4,8)
COVID-19		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Campylobacter-Gastroenteritis		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Campylobacter-Gastroenteritis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Campylobacter-Infektion		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Campylobacter-Infektion	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Kolonabszess		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Kolonabszess	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Zystitis		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Zystitis	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Divertikulitis		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Divertikulitis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Hepatitis E		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Hepatitis E	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Grippe		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe	3/221 (1,4)	0/168 (0,0)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Pneumonie		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumonie	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Pneumonie durch Bakterien		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumonie durch Bakterien	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Pneumonie durch Pneumokokken		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumonie durch Pneumokokken	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Sepsis		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Sepsis	2/221 (0,9)	1/168 (0,6)
Staphylokokken-Bakteriämie		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Staphylokokken-Bakteriämie	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Stenotrophomonas maltophilia-Pneumonie		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Stenotrophomonas maltophilia-Pneumonie	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Superinfektion mit Bakterien		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Superinfektion mit Bakterien	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Harnwegsinfektion		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Harnwegsinfektion	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Urosepsis		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Urosepsis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt		
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2/221 (0,9)	1/168 (0,6)
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel		
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, PT: Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Komplikation eines Nierentransplantats		
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, PT: Komplikation eines Nierentransplantats	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Fraktur einer oberen Extremität		
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, PT: Fraktur einer oberen Extremität	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Untersuchungen		
Gesamt		
SOC: Untersuchungen	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Troponin erhöht		
SOC: Untersuchungen, PT: Troponin erhöht	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamt		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Dehydratation		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Dehydratation	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Osteoarthritis der Wirbelsäule		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Osteoarthritis der Wirbelsäule	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/221 (0,9)	3/168 (1,8)
Adenokarzinom des Magens		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT: Adenokarzinom des Magens	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Progression einer bösartigen Neubildung		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT: Progression einer bösartigen Neubildung	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Plasmazellmyelom		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT: Plasmazellmyelom	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Plattenepithelkarzinom der Haut mit Metastasen		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT: Plattenepithelkarzinom der Haut mit Metastasen	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Tumorulzeration		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT: Tumorulzeration	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	2/221 (0,9)	0/168 (0,0)
Hirnstamminfarkt		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Hirnstamminfarkt	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Erkrankung der Arteria carotis		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Erkrankung der Arteria carotis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2/221 (0,9)	0/168 (0,0)
Akute Nierenschädigung		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT: Akute Nierenschädigung	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Niereninfarkt		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT: Niereninfarkt	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4/221 (1,8)	1/168 (0,6)
Akute respiratorische Insuffizienz		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Akute respiratorische Insuffizienz	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Dyspnoe		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Dyspnoe	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Hämoptoe		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Hämoptoe	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Organisierende Pneumonie		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Organisierende Pneumonie	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Gefäßerkrankungen		
Gesamt		
SOC: Gefäßerkrankungen	2/221 (0,9)	0/168 (0,0)
Aortitis		
SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Aortitis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Hypotonie		
SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypotonie	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

Schwere unerwünschte EreignisseTabelle 2: Ergebnisse für jegliche Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM - Bis Tag 103 (Placebovergleich)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5/221 (2,3)	0/168 (0,0)
Anämie		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Anämie	2/221 (0,9)	0/168 (0,0)
Febrile Neutropenie		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Febrile Neutropenie	3/221 (1,4)	0/168 (0,0)
Neutropenie		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Neutropenie	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamt		
SOC: Herzerkrankungen	3/221 (1,4)	2/168 (1,2)
Akuter Myokardinfarkt		
SOC: Herzerkrankungen, PT: Akuter Myokardinfarkt	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Vorhofflimmern		
SOC: Herzerkrankungen, PT: Vorhofflimmern	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Herzinsuffizienz		
SOC: Herzerkrankungen, PT: Herzinsuffizienz	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Herzinsuffizienz akut		
SOC: Herzerkrankungen, PT: Herzinsuffizienz akut	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Linksherzinsuffizienz		
SOC: Herzerkrankungen, PT: Linksherzinsuffizienz	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Abdominalschmerz		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Abdominalschmerz	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Diarrhö		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Diarrhö	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Übelkeit		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Erbrechen		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Erbrechen	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt		
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Akute Cholezystitis		
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen, PT: Akute Cholezystitis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Hepatitis toxisch		
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen, PT: Hepatitis toxisch	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9/221 (4,1)	7/168 (4,2)
COVID-19		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19	0/221 (0,0)	2/168 (1,2)
Campylobacter-Gastroenteritis		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Campylobacter-Gastroenteritis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Campylobacter-Infektion		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Campylobacter-Infektion	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Kolonabszess		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Kolonabszess	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Divertikulitis		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Divertikulitis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Hepatitis E		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Hepatitis E	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Grippe		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe	3/221 (1,4)	0/168 (0,0)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Pneumonie		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumonie	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Pneumonie durch Bakterien		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumonie durch Bakterien	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Pneumonie durch Pneumokokken		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumonie durch Pneumokokken	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Sepsis		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Sepsis	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Staphylokokken-Bakteriämie		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Staphylokokken-Bakteriämie	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Stenotrophomonas maltophilia-Pneumonie		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Stenotrophomonas maltophilia-Pneumonie	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Superinfektion mit Bakterien		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Superinfektion mit Bakterien	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Harnwegsinfektion		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Harnwegsinfektion	2/221 (0,9)	0/168 (0,0)
Urosepsis		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Urosepsis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt		
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Komplikation eines Nierentransplantats		
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, PT: Komplikation eines Nierentransplantats	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Fraktur einer oberen Extremität		
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, PT: Fraktur einer oberen Extremität	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Untersuchungen		
Gesamt		
SOC: Untersuchungen	3/221 (1,4)	1/168 (0,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt		
SOC: Untersuchungen, PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Troponin erhöht		
SOC: Untersuchungen, PT: Troponin erhöht	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt		
SOC: Untersuchungen, PT: Leukozytenzahl erniedrigt	2/221 (0,9)	0/168 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamt		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2/221 (0,9)	0/168 (0,0)
Dehydratation		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Dehydratation	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Hypervolämie		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypervolämie	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/221 (0,9)	3/168 (1,8)
Adenokarzinom des Magens		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT: Adenokarzinom des Magens	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Progression einer bösartigen Neubildung		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT: Progression einer bösartigen Neubildung	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Plasmazellmyelom		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT: Plasmazellmyelom	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Plattenepithelkarzinom der Haut mit Metastasen		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT: Plattenepithelkarzinom der Haut mit Metastasen	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Tumorulzeration		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT: Tumorulzeration	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	1/221 (0,5)	1/168 (0,6)
Erkrankung der Arteria carotis		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Erkrankung der Arteria carotis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Kopfschmerzen		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Kopfschmerzen	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Migräne		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Migräne	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3/221 (1,4)	0/168 (0,0)
Akute Nierenschädigung		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT: Akute Nierenschädigung	2/221 (0,9)	0/168 (0,0)
Niereninfarkt		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT: Niereninfarkt	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4/221 (1,8)	1/168 (0,6)
Akute respiratorische Insuffizienz		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Akute respiratorische Insuffizienz	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Dyspnoe		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Dyspnoe	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Hämoptoe		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Hämoptoe	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Organisierende Pneumonie		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Organisierende Pneumonie	0/221 (0,0)	1/168 (0,6)
Gefäßerkrankungen		
Gesamt		
SOC: Gefäßerkrankungen	3/221 (1,4)	0/168 (0,0)
Aortitis		
SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Aortitis	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)

Endpunkt	Sipavibart	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Hypotonie		
SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypotonie	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Hypertonie		
SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie	1/221 (0,5)	0/168 (0,0)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		