

Tixagevimab/Cilgavimab (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19)

Addendum zum Projekt A23-42
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A23-96

Version: 1.0

Stand: 13.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1659

DOI: 10.60584/A23-96

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tixagevimab/Cilgavimab (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19) – Addendum zum Projekt A23-42

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.09.2023

Interne Projektnummer

A23-96

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-96>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tixagevimab/Cilgavimab (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19); Addendum zum Projekt A23-42 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-96>.

Schlagwörter

Tixagevimab, Cilgavimab, COVID-19, Nutzenbewertung, NCT04625725

Keywords

Tixagevimab, Cilgavimab, COVID-19, Benefit Assessment, NCT04625725

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Ana Liberman
- Jona Lilienthal
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergänzende Darstellung der Studie PROVENT.....	6
2.2 Studiencharakteristika.....	7
2.3 Ergebnisse	10
2.3.1 Dargestellte Endpunkte	10
2.3.2 Verzerrungspotenzial	14
2.3.3 Ergebnisse.....	15
2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	17
2.4 Zusammenfassung.....	18
3 Literatur	19
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	7
Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	9
Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	11
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	15
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	16
Tabelle 6: Tixagevimab/Cilgavimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens...	18
Tabelle 7: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo	22
Tabelle 8: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRF	Case Report Form
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.09.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-42 (Tixagevimab/Cilgavimab – Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V [1]) beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) [2] vorgelegten Daten der Studie PROVENT unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren [3].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die Fragestellung der Nutzenbewertung war die Bewertung des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Für diese Fragestellung legte der pU in seinem Dossier [2] Auswertungen einer Teilpopulation der Studie PROVENT vor. Bei der Studie PROVENT handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich einer COVID-19 Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab mit Placebo bei zu Studienbeginn ungeimpften, erwachsenen Personen, die gemäß vom pU definierten Kriterien ein erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen oder für eine Infektion mit Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) aufweisen. Zur ausführlichen Studienbeschreibung siehe die Dossierbewertung [1]. Der pU bildete aus der Gesamtpopulation der Studie PROVENT eine Teilpopulation derjenigen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, bei denen nach den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bestehen soll.

Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe (PrEP) bei Personen, bei denen eine Immunschwäche bzw. ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende COVID-19-Impfantwort infolge einer immunsuppressiven Erkrankung und / oder Therapie vorliegt oder bei denen Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind [4].

Die Studie PROVENT wurde in die Bewertung nicht eingeschlossen. Im Dossier des pU lagen nur für einen Teil der von pU gebildeten Teilpopulation ausreichende Angaben vor, sodass für den Großteil der Teilpopulation nicht nachvollzogen werden konnte, inwiefern die Kriterien der Vorsorgeverordnung erfüllt sind [1].

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Angaben zu Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der vorgelegten Teilpopulation nachgereicht [3].

Studie PROVENT für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Auch die vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben zu den Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer für die Studie PROVENT [3] sind

nicht hinreichend, um die Eignung dieser Studie für die Nutzenbewertung zu begründen. Dies wird im Folgenden ausgeführt.

Wie in der Dossierbewertung A23-42 [1] beschrieben, operationalisiert der pU die vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT anhand folgender 4 Kriterien:

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

In seiner Stellungnahme legt der pU dar, wie viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer jeweils aufgrund dieser 4 Kriterien in die vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen wurden, wobei ein Teil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mehrere der Kriterien gleichzeitig aufweist. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Kriterium 1: immunsuppressive Erkrankung zu Studienbeginn

Zu Kriterium 1 gibt der pU an, dass dieses über die Systemorganklasse (SOC) “Erkrankungen des Immunsystems“ gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) operationalisiert wurde, wobei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer davon ausgenommen waren, deren Erkrankung des Immunsystems alleine auf Basis des High Level Group Terms „Allergische Erkrankungen“ erfasst wurde, da gemäß pU aufgrund einer allergischen Erkrankung alleine nicht von einer relevanten Beeinträchtigung des Immunsystems ausgegangen werden kann. Über dieses Kriterium wurden insgesamt 25 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die vom pU vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen, davon 6 ausschließlich über dieses Kriterium.

Zu diesem Kriterium legt der pU weiterhin keine Angaben zu den konkreten vorliegenden Grunderkrankungen und der jeweiligen Krankheitsschwere vor. Es bleibt somit unklar, ob alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die über dieses Kriterium in die Teilpopulation eingeschlossen wurden, den in der Dossierbewertung genannten Kriterien des Robert Koch-Instituts (RKI) für ein Risiko eines verminderten Impfansprechens [5] entsprechen.

Kriterium 2: Behandlung mit Immunsuppressiva zu Studienbeginn

Zu Kriterium 2 gibt der pU an, dass Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen wurden, wenn als Begleitmedikation zu Studienbeginn ein Präparat dokumentiert wurde, das den therapeutischen Untergruppen „Antineoplastische Mittel“ (ATC2 = L01) oder „Immunsuppressiva“ (ATC2 = L04) der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation angehört. Über dieses Kriterium wurden insgesamt 163 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die vom pU vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen, davon 9 ausschließlich über dieses Kriterium.

Der pU macht jedoch weiterhin keine Angaben zu den eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffen oder ihren Dosierungen sowie zu den zugrundeliegenden Erkrankungen. Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, führen immunsuppressive Grunderkrankungen oder Therapien gemäß RKI nicht per se zu einer relevanten Einschränkung der Immunantwort. Der Grad der Immundefizienz ist vielmehr vom Schweregrad der Erkrankung bzw. der Dosierung der eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffe abhängig [5].

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

Der pU gibt in seiner Stellungnahme an, dass ein Einschluss von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die vorgelegte Teilpopulation über Kriterium 3 nur dann erfolgte, wenn im Case Report Form (CRF) das Vorliegen einer „Beeinträchtigung des Immunsystems durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarkstransplantation, Immundefizienz, HIV-Infektion, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten“ anhand einer konkreten entsprechende Frage durch die Prüferin oder den Prüfer dokumentiert wurde. Über dieses Kriterium wurden insgesamt 495 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die vom pU vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen, davon 324 ausschließlich über dieses Kriterium.

Aus den vom pU nachgereichten Daten geht hervor, dass bei 225 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern (43 % der vorgelegten Teilpopulation) eine HIV-Infektion bestand. Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern dies der einzige Grund für den Einschluss in die Teilpopulation über Kriterium 3 war. Wie durch das RKI beschrieben [5], ist bei Vorliegen einer HIV-Infektion nicht pauschal von einer relevanten Beeinträchtigung des Immunsystems auszugehen, sondern dies betrifft HIV-Patientinnen und Patienten mit ≤ 200 CD4+-Zellen und / oder nachweisbarer Viruslast. Informationen, auf wie viele Patientinnen und Patienten dies zutraf, liegen für die Studie PROVENT nicht vor.

Kriterium 3 ist auch über eine Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Wirkstoffen definiert. Kortikosteroide fallen nicht unter die ATC-Codes L01 oder L04, über die Kriterium 2 definiert ist. Es ist also möglich, dass Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer allein über die Gabe von Kortikosteroiden in die Teilpopulation eingeschlossen wurden. Es liegen keine Informationen dazu vor, wie viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer dies betraf. Laut Studienbericht erhielten in der Gesamtpopulation der Studie PROVENT 396 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer systemische Kortikosteroide. Der pU hat mit dem Anhang zu seiner Stellungnahme eine Liste der im Rahmen der Begleitmedikation eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffe vorgelegt, die jedoch keine Angaben zur Anzahl der betroffenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer sowie zur eingesetzten Form oder Dosierung umfasst. Die Angaben in der Stellungnahme des pU sind daher nicht geeignet, die bestehende Unklarheit hinsichtlich dieses Kriteriums aufzuklären.

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

Zu Kriterium 4 gibt der pU an, dass Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer aufgrund dieses Kriteriums in die vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen wurden, für die sowohl im CRF der Punkt „Intoleranz gegenüber Impfstoff“ durch eine Prüferin oder einen Prüfer festgestellt wurde und für die zudem mindestens ein Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf vorlag. Über dieses Kriterium wurden insgesamt 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die vom pU vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen, davon 9 ausschließlich über dieses Kriterium.

Insgesamt ist die Operationalisierung dieses Kriteriums nachvollziehbar. Es wurden jedoch nur wenige Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer aufgrund von Kriterium 4 in die vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen.

Angaben zu bestehenden Grunderkrankungen

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Angaben zu den 4 Kriterien legt der pU in seiner Stellungnahme Angaben zu vorliegenden Grunderkrankungen vor, aufgeteilt nach folgenden von ihm gebildeten Erkrankungsgruppen:

- HIV-Infektion: 225 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer
- Autoimmunerkrankung: 159 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer
- Andere Immundefizienzen: 63 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer
- Infektionskrankheiten ohne HIV: 34 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer
- Neoplasien: 88 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer

Der pU macht darüber hinaus Angaben dazu, wie viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer dieser Erkrankungsgruppen jeweils über die Kriterien 1 bis 4 in die vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen wurden. Er macht jedoch keine Angaben dazu, welche konkreten Erkrankungen in die einzelnen Erkrankungsgruppen fallen und inwiefern sie die Erfüllung eines oder mehrerer der 4 Kriterien begründen. Im Folgenden wird auf die einzelnen Erkrankungsgruppen eingegangen.

Zu den Erkrankungsgruppen Autoimmunerkrankung und Infektionskrankheiten ohne HIV ist anzumerken, dass diese gemäß RKI nicht unter denjenigen Erkrankungen geführt sind, die mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergehen.

Zu den Erkrankungsgruppen andere Immundefizienzen und Neoplasien legt der pU keine Angaben dazu vor, um welche konkreten Erkrankungen und Schweregrade es sich dabei im Einzelnen handelt. Es bleibt daher unklar, wie viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der jeweiligen Erkrankungsgruppe eine relevante Einschränkung des Immunsystems aufweisen.

Fazit zur Relevanz der vorlegten Teilpopulation für die Nutzenbewertung

Die Angaben in der Stellungnahme des pU zu Charakteristika der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer sind nicht hinreichend, um die Relevanz der vorgelegten Teilpopulation für die Nutzenbewertung zu begründen. Es wird wie bereits in der Bewertung A23-42 davon ausgegangen, dass der Großteil der in der Teilpopulation eingeschlossenen Personen nicht die Fragestellung der vorliegenden Bewertung abbildet. Daher wird die vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse werden im folgenden Abschnitt ergänzend dargestellt.

2.1 Ergänzende Darstellung der Studie PROVENT

Im vorliegenden Addendum wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie dargestellt.

Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Studie D8850C00002 (PROVENT ^d)	ja	ja	nein	ja [6]	ja [7,8]	ja [9,10]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.2 Studiencharakteristika

Die Studie PROVENT einschließlich Intervention und Studienpopulation wurde bereits in der Dossierbewertung A23-42 charakterisiert. Der Anhang B der Dossierbewertung umfasst die entsprechenden Tabellen.

Bei der Studie PROVENT handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich einer COVID-19-Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo bei ungeimpften, erwachsenen Personen, die gemäß vom pU definierten Kriterien ein erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen oder für eine SARS-CoV-2-Infektion aufweisen.

Insgesamt wurden 5254 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Verhältnis 2:1 den Behandlungsarmen randomisiert zugewiesen. Eine Stratifizierung erfolgte in der Kohorte von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern ab 60 Jahren nach Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung und in der Kohorte von Personen unter 60 Jahren nach Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2.

Tixagevimab/Cilgavimab wurde in der Studie PROVENT gemäß der Fachinformation verabreicht [11].

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil an Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit COVID-19 bis Tag 183. Relevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs). Ergebnisse zur Mortalität wurden nicht als eigenständiger Wirksamkeitsendpunkt erfasst. Der pU stellt die Mortalität anhand der Ergebnisse zu den UEs dar, die zum Tod führen.

Die Nachbeobachtung betrug gemäß Studienplanung endpunktspezifisch 183 oder 366 Tage. Endpunkte zu den UEs wurden darüber hinaus bis Tag 457 erfasst.

Gemäß Studienprotokoll wurde die primäre Analyse nach dem Auftreten von 24 primären Endpunktereignissen durchgeführt. Dieser 1. Datenschnitt erfolgte am 05.05.2021. Der 2. Datenschnitt (am 29.06.2021), der 3. Datenschnitt (am 29.08.2021) und der 4. Datenschnitt (am 13.04.2022) wurden jeweils im Rahmen einer von den Zulassungsbehörden geforderten Follow-up-Analyse durchgeführt. Der pU legt im Dossier Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom 22.02.2023 vor, der entsprechend der Studienplanung durchgeführt wurde, nachdem alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer die letzte Visite an Tag 457 abgeschlossen hatten. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts werden im Folgenden dargestellt.

Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer

Die Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer der vom pU vorgelegten Teilpopulation sind im Anhang der Dossierbewertung A23-42 dargestellt. Sie sind zwischen den Studienarmen der Studie PROVENT weitgehend vergleichbar.

Einschränkungen der Studie

Wie oben beschrieben, wurden in die Studie PROVENT nur nicht geimpfte Personen eingeschlossen. Es wurden zwar etwa 72 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer noch während der Studie geimpft (in der vorgelegten Teilpopulation 71 %). Jedoch ist nicht davon auszugehen, dass bei ihnen bereits während der erwartbaren Wirkdauer der Präexpositionsprophylaxe (Eliminationshalbwertszeit von etwa 90 Tagen mit anschließendem Abfall der Schutzwirkung, insgesamt mindestens 6 Monate [11]) eine vollständige Immunisierung gemäß Empfehlungen des RKI bestehend aus 3 Antigenkontakten (1 Impfung mit mindestens 2 Impfstoffdosen oder Infektion sowie 1 bis 2 Auffrischimpfungen) durchgeführt wurde. Auch für Personen mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen wird eine vollständige Immunisierung empfohlen [12]. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften oder nicht vollständig geimpften Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer uneingeschränkt auf eine vollständig geimpfte Personengruppe übertragbar sind.

Die Studie PROVENT wurde in europäischen Ländern und den USA zwischen November 2020 und Februar 2023 durchgeführt und umfasst für alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer den Beobachtungszeitraum von 457 Tagen (etwa 15 Monate). Unter Berücksichtigung der erwartbaren Dauer der Schutzwirkung der Präexpositionsprophylaxe von mindestens 6 Monaten [11] ist näherungsweise der Zeitraum zwischen November 2020 und Mai 2022 relevant. In diesem Zeitraum wurden zahlreiche Virusvarianten, darunter Alpha, Delta und Omikron, als besorgniserregende Varianten gemeldet [13]. Wie in der Dossierbewertung A23-42 beschrieben, weist Tixagevimab/Cilgavimab gemäß Fachinformation in vitro eine

reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den Varianten Omikron BA.1, BA.1.1, BA.4 und BA.5 auf und besitzt gemäß der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) gegenüber den neu aufgetretenen Varianten BQ.1/BQ1.1, BA.4.6, BF.7 und XBB in vitro keine Neutralisationsaktivität [1,11,14]. Es bleibt unklar, ob die in der Studie PROVENT beobachteten Effekte auf Personen übertragbar sind, die mit einer der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvarianten wie beispielsweise BA.5, XBB und deren Sublinien in Kontakt kommen.

Weitere Einschränkung der Studienpopulation

Gemäß Studienplanung wurden in die Studie PROVENT ausschließlich Erwachsene eingeschlossen. Daten zu Jugendlichen ab 12 Jahren legt der pU nicht vor und liefert auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 2 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer	Behandelnde Personen			
PROVENT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PROVENT als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht davon aus, dass sich die Resultate der Studie PROVENT ausreichend auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Er begründet dies mit der Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit den im deutschen Versorgungskontext vom RKI definierten Risikofaktoren für ein unzureichendes Impfansprechen. Er führt aus, dass die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegen verschiedene Sublinien der Omikron-Variante einschließlich der Omikron-Varianten BA.2, BA.4 und BA.5 besteht. Wie bereits in Abschnitt 2.2 beschrieben, weicht diese Einschätzung des pU von den Angaben der Fachinformation und Angaben der

Fachgruppe COVRIIN ab, welche eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den Omikron-Varianten BA.1, BA.1.1, BA.4 und BA.5 beschreiben.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden für die Studie PROVENT folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - symptomatische COVID-19-Erkrankung
 - schwere COVID-19
 - COVID-19-Symptomatik
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 3 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie PROVENT Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	symptomatische COVID-19-Erkrankung	Schwere COVID-19 ^a	COVID-19 Symptomatik ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
PROVENT	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^e	ja	ja	nein ^f
<p>a. Eine schwere COVID-19 wurde definiert als das Auftreten von Pneumonie, Hypoxämie, oder eines WHO-Scores auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 ≥ 5.</p> <p>b. Anteil an Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit COVID-19-spezifischen Symptomen bis Tag 28 nach bestätigter COVID-19-Erkrankung.</p> <p>c. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext</p> <p>d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext</p> <p>e. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>f. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>								

Morbidität

Symptomatische COVID-19-Erkrankung

Der Endpunkt symptomatische COVID-19-Erkrankung wird in der Studie PROVENT operationalisiert als Vorliegen einer mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion(RT-PCR)-Test bestätigten SARS-CoV-2-Infektion bei gleichzeitig bestehender COVID-19-Symptomatik. Folgende Symptome galten unabhängig von ihrer Dauer als qualifizierende Ereignisse: Kurzatmigkeit, Schwierigkeit beim Atmen, neu aufgetretene Verwirrtheit (bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern ≥ 60 Jahre), Appetitlosigkeit oder Nahrungsaufnahme verringert (bei Patientinnen und Patienten ≥ 60 Jahre), Steigerung der Sauerstoffzufuhr (bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline). Zusätzlich wurden folgende Ereignisse als qualifizierend für eine symptomatische Erkrankung gewertet, sofern sie für mindestens 2 Tage andauerten: Schüttelfrost, Husten, Müdigkeit, Muskelschmerzen, körperliche Schmerzen, Kopfschmerzen,

Verlust des Geschmackssinns, Verlust des Geruchssinns, Halsschmerzen, verstopfte Nase, laufende Nase, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö.

Der pU legt in Modul 4 A seines Dossiers Auswertungen zu Tag 183 und 366 dar. Als relevant wird der prädefinierte primäre Endpunkt symptomatische COVID-19-Erkrankung zu Tag 183 herangezogen, da die Eliminationshalbwertszeit bei etwa 90 Tagen liegt und somit zu erwarten ist, dass nach Tag 183 in der Regel keine relevante Schutzwirkung mehr besteht. Die Auswertung zu Tag 366 wird ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 5).

schwere COVID-19

Der Endpunkt schwere COVID-19 wird operationalisiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse, bei gleichzeitigem Vorliegen einer mittels RT-PCR-Test bestätigten SARS-CoV-2-Infektion:

- Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate)
- Hypoxämie (Sauerstoffsättigung < 90 % in Raumluft und / oder schwere Atemnot)
- World-Health-Organization(WHO)-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher [15]

Die in den Endpunkt eingehenden Ereignisse sind geeignet, einen schweren Verlauf von COVID-19 adäquat abzubilden, da sie einer schweren Symptomatik entsprechen. Ein WHO-Score von 5 oder höher bedeutet zudem, dass die Betroffenen hospitalisiert sind und eine Gabe von Sauerstoff benötigen. Daher werden die Ergebnisse dieser Operationalisierung dargestellt.

Der pU legt darüber hinaus in Modul 4 A seines Dossiers Auswertungen zum Anteil an Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit COVID-19-bedingtem Aufenthalt in der Notaufnahme vor, da dieser Endpunkt schwere Symptomatik und die daraus resultierende Belastung für die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer abbilde. Diese Aspekte werden jedoch bereits über den Endpunkt schwere COVID-19 ausreichend berücksichtigt. Darüber hinaus sind die Ergebnisse der Operationalisierung Anteil an Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit COVID-19-bedingtem Aufenthalt in der Notaufnahme für die vorliegende Bewertung nicht geeignet, da kein positiver SARS CoV-2 RT-PCR-Test vorliegen musste.

COVID-19-Symptomatik

Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, haben täglich bis Tag 28 der Erkrankung oder bis zum Abklingen der Symptome folgende COVID-19-Symptome erhoben:

- Kurzatmigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Schüttelfrost
- Husten
- Müdigkeit
- Muskelschmerzen
- Körperliche Schmerzen
- Kopfschmerzen
- Verlust des Geschmackssinns
- Verlust des Geruchssinns
- Halsschmerzen
- Verstopfte Nase
- Laufende Nase
- Übelkeit
- Erbrechen
- Diarrhö
- Appetitlosigkeit
- Verwirrtheit
- Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Studienbeginn
- Zusätzliche Sauerstoffgabe

Die Schwere jedes der Symptome wurde auf einer Skala von 0 bis 4 (0: nicht erfahren; 1: mild; 2: moderat; 3: schwer; 4: Krankenhausaufenthalt) von der Studienteilnehmerinnen bzw. dem Studienteilnehmer bewertet. Der pU legt für die relevante Teilpopulation für jedes Einzelsymptom Auswertungen zu Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer vor, die ein entsprechendes Symptom, unabhängig vom Schweregrad, dokumentiert haben. Die vom pU

vorgelegte Auswertung wird im vorliegenden Addendum nicht dargestellt. Dies wird im Folgenden begründet.

Die ausgewertete Population ist im Vergleich zur relevanten Teilpopulation eingeschränkt, da nur jene Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die Auswertung eingehen, die im Studienverlauf eine COVID-19 entwickelten. Damit ist es abhängig vom Therapieerfolg der Intervention, welche Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die Auswertung eingehen. Ein solches Vorgehen führt dazu, dass eine durch die Randomisierung sichergestellte Strukturgleichheit nicht mehr gewährleistet ist.

Der pU hat im Nachgang der Anhörung Angaben zur eingesetzten Begleitmedikation bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung nachgereicht. Diese war zwischen den Studienarmen ähnlich und erscheint angemessen.

Nebenwirkungen

SUEs

Im Modul 4 A legt der pU für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sowohl Gesamtraten einschließlich als auch ausschließlich der Ereignisse vor, die der Symptomatik von COVID-19 zugeordnet werden können. In seine Auflistung der Ereignisse, die er als Symptomatik von COVID-19 betrachtet, gehen zahlreiche Ereignisse ein, welche grundsätzlich die Symptomatik einer COVID-19-Erkrankung adäquat abbilden. Darunter sind jedoch auch Ereignisse – wie beispielsweise Kopfschmerzen oder Schüttelfrost – die sowohl der COVID-19 Symptomatik als auch den Nebenwirkungen zugeordnet werden können. Für die vom pU vorgelegte Teilpopulation bleibt dies jedoch ohne Konsequenz, da die Gesamtraten einschließlich und ausschließlich der erkrankungsbezogenen Symptomatik vergleichbar sind (siehe Tabelle 5). Für das vorliegende Addendum wird die SUE-Gesamtrate ausschließlich der potenziell erkrankungsbezogenen Ereignisse herangezogen.

Schwere UEs

In der Studie PROVENT erfolgte die Einschätzung der Schwere der UEs nicht anhand einer etablierten Klassifikation, sondern nach vom pU definierten Kategorien. Dies ist keine adäquate Operationalisierung des Schweregrads und wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 4 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	symptomatische COVID-19 Erkrankung	Schwere COVID-19 ^a	COVID-19 Symptomatik ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Spezifische UEs
PROVENT	N	N	N	N	– ^d	– ^e	N	N	–
<p>a. Eine schwere COVID-19 wurde definiert als das Auftreten von Pneumonie, Hypoxämie, oder eines WHO-Scores auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 ≥ 5.</p> <p>b. Anteil an Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit COVID-19-spezifischen Symptomen bis Tag 28 nach bestätigter COVID-19-Erkrankung</p> <p>c. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden</p> <p>d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1 des vorliegenden Addendums</p> <p>e. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; N: niedrig; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>									

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller dargestellten Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, als niedrig bewertet. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Tixagevimab/Cilgavimab mit Placebo bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern der vom pU vorgelegten Teilpopulation zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tixagevimab/Cilgavimab b		Placebo		Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
PROVENT					
Mortalität					
Gesamtmortalität	346	4 (1,2)	173	2 (1,2)	1,00 [0,18; 5,41]; > 0,999 ^a
Morbidität					
symptomatische COVID-19-Erkrankung bis Tag 183	346	3 (0,9)	173	8 (4,6)	0,17 [0,05; 0,66]; 0,010 ^b
<i>symptomatische COVID-19-Erkrankung bis Tag 366</i>	346	22 (6,4)	173	19 (11,0)	0,54 [0,29; 0,99]; 0,047 ^b
schwere COVID-19 ^c COVID-19- Symptomatik	346	0 (0)	173	0 (0)	– keine geeigneten Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	346	251 (72,5)	173	116 (67,1)	–
SUEs ^d	346	32 (9,2)	173	14 (8,1)	1,14 [0,63; 2,08]; 0,736 ^a
Abbruch wegen UEs	346	0 (0)	173	0 (0)	–
<p>a. RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (eigene Berechnung: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16])</p> <p>b. RR, KI, p-Wert: Poisson-Regression mit robuster Varianz; das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe und Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre) als Kovariaten.</p> <p>c. operationalisiert als das Auftreten von Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate), Hypoxämie (Sauerstoffsättigung < 90 % in Raumluft und / oder schwere Atemnot), oder eines WHO-Scores auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher</p> <p>d. Gesamtrate ausschließlich der Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden. Die Gesamtrate der SUEs inklusive der Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden beträgt 35 (10,1 %) im Interventionsarm und 18 (10,4 %) im Vergleichsarm.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>					

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

symptomatische COVID-19-Erkrankung

Für den Endpunkt symptomatische COVID-19 Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Tixagevimab/Cilgavimab.

schwere COVID-19

Es traten keine Ereignisse zum Endpunkt schwere COVID-19 auf.

COVID-19-Symptomatik

Für den Endpunkt COVID-19-Symptomatik liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs

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

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Ereignisse im Endpunkt Abbruch wegen UEs auf.

Spezifische UEs

Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

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

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

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab aus der Dossierbewertung A23-42 [1] nicht.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-42 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: Tixagevimab/Cilgavimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ^{b, c, d, e}	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der GKV nur für Versicherte, wenn bei ihnen aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Impfung erzielt werden kann oder bei ihnen Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind. Medizinische Gründe können insbesondere angeborene oder erworbene Immundefekte, Grunderkrankungen oder eine maßgebliche Beeinträchtigung der Immunantwort aufgrund einer immunsuppressiven Therapie sein.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienteilnehmer die allgemein anerkannten Hygieneregeln (wie z. B. Abstand einhalten, Hygiene-Maßnahmen beachten, Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen) zur Reduktion des Infektionsrisikos in allen Studienarmen berücksichtigen. Sofern medizinische Gründe (z. B. Demenz) gegen die Einhaltung der anerkannten Hygieneregeln sprechen, ist dies zu dokumentieren.</p> <p>d. Es wird empfohlen bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>e. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tixagevimab/Cilgavimab (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-42_tixagevimab-cilgavimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/958/>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1611: Tixagevimab/Cilgavimab (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/958/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/C/COVID-19-VorsorgeV_RefE_bf.pdf.
5. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung; Stand: 23.02.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 27.02.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?blob=publicationFile.
6. AstraZeneca A. B. Primary Clinical Study Report. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 and AZD1061), for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19. 2022.
7. AstraZeneca. NCT04625725 - Titel: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 and AZD1061), for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 23.03.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04625725>.

8. AstraZeneca AB. 2020-004356-16 - Titel: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 and AZD1061), for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 [online]. [Zugriff: 23.03.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004356-16>.
9. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab–cilgavimab) for prevention of COVID-19. *N Engl J Med* 2022; 386(23): 2188-2200. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116620>.
10. European Medicines Agency. Assessment report - Evusheld (tixagevimab / cilgavimab) Procedure No. EMEA/H/C/005788/0000 [online]. 2022 [Zugriff: 24.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. AstraZeneca A. B. Fachinformation EVUSHELD 150 mg + 150 mg Injektionslösung; Stand: März. 2023.
12. Robert Koch-Institut. COVID-19 und Impfen; Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) [online]. 2023 [Zugriff: 05.07.2023]. URL: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/gesamt.html>.
13. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [online]. 2023 [Zugriff: 05.10.2023]. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>.
14. COVRIIN. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion; bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19); Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut [online]. 2023 [Zugriff: 05.07.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile.
15. WHO Working Group on the Clinical Characterisation Management of Covid-infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(8): e192-e197. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7).
16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und bei mindestens 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt keine Darstellung, da keine Ereignisse aufgetreten sind, die zum Abbruch führten.

Tabelle 7: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Personen mit Ereignis n (%)	
	Tixagevimab/Cilgavimab N = 346	Placebo N = 173
Provent		
Gesamtrate UEs	251 (72,5)	116 (67,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (4,0)	12 (6,9)
Herzerkrankungen	16 (4,6)	7 (4,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	12 (3,5)	2 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	85 (24,6)	37 (21,4)
Diarrhö	34 (9,8)	20 (11,6)
Übelkeit	28 (8,1)	11 (6,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	110 (31,8)	39 (22,5)
Ermüdung	56 (16,2)	20 (11,6)
Fieber	29 (8,4)	9 (5,2)
Schmerz	23 (6,6)	11 (6,4)
Schüttelfrost	23 (6,6)	7 (4,0)
Asthenie	11 (3,2)	4 (2,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	130 (37,6)	57 (32,9)
COVID-19	43 (12,4)	24 (13,9)
Harnwegsinfektion	16 (4,6)	11 (6,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45 (13,0)	21 (12,1)
Impfkomplikation	13 (3,8)	7 (4,0)
Untersuchungen	24 (6,9)	11 (6,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (10,4)	12 (6,9)
Appetit vermindert	14 (4,0)	4 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	74 (21,4)	38 (22,0)
Myalgie	25 (7,2)	11 (6,4)
Arthralgie	18 (5,2)	5 (2,9)
Rückenschmerzen	15 (4,3)	5 (2,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (4,3)	5 (2,9)

Tabelle 7: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Personen mit Ereignis n (%)	
	Tixagevimab/Cilgavimab N = 346	Placebo N = 173
Erkrankungen des Nervensystems	91 (26,3)	39 (22,5)
Kopfschmerzen	55 (15,9)	26 (15,0)
Psychiatrische Erkrankungen	17 (4,9)	8 (4,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (5,8)	7 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	101 (29,2)	42 (24,3)
Husten	51 (14,7)	25 (14,5)
Rhinorrhoe	41 (11,8)	17 (9,8)
Schmerzen im Oropharynx	37 (10,7)	16 (9,2)
Nasenverstopfung	35 (10,1)	13 (7,5)
Dyspnoe	25 (7,2)	12 (6,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	34 (9,8)	16 (9,2)
Gefäßerkrankungen	32 (9,2)	11 (6,4)
Hypertonie	20 (5,8)	8 (4,6)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind

b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 8: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Personen mit Ereignis n (%)	
	Tixagevimab/Cilgavimab N = 346	Placebo N = 173
PROVENT		
Gesamtrate SUEs	35 (10,1)	18 (10,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (3,5)	11 (6,4)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		