

Sipavibart (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-28

Version: 1.0

Stand: 12.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2002

DOI: 10.60584/A25-28

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sipavibart (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.02.2025

Interne Projektnummer

A25-28

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-28>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 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. Sipavibart (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-28>.

Schlagwörter

Sipavibart, COVID-19, Kind, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT05648110

Keywords

Sipavibart, COVID-19, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT05648110

Medizinisch-fachliche Beratung

- Heiner C. Bucher, Bucher Evidence Consulting

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 5 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und dem Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie der Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Nadia Abu-Rajab
- Merlin Bittlinger
- Charlotte Guddat
- Kirsten Janke
- Stefan Kobza
- Philip Kranz
- Anne-Kathrin Petri

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Sipavibart wird angewendet 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.

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sipavibart gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.02.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Bucher, Heiner C.	nein	ja	ja	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.27
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.28
I 6 Literatur	I.29
I Anhang A Suchstrategien.....	I.32
I Anhang B Charakteristika der Studie SUPERNOVA	I.33
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.35

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sipavibart.....	I.6
Tabelle 3: Sipavibart – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sipavibart.....	I.14
Tabelle 5: Sipavibart – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.28
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo	I.33
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo.....	I.34

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
COVID-19	Coronavirus Erkrankung 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sipavibart gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sipavibart im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind.

Dabei bezieht sich die vorliegende Bewertung ausschließlich auf jene Personen, für die entsprechend der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) besteht. Dies betrifft diejenigen Personen, bei denen 1. aus medizinischen Gründen (z. B. angeborene oder erworbene Immundefekte, Grunderkrankungen oder immunsuppressive Therapien) kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann oder 2. bei denen Schutzimpfungen gegen das Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und den Angaben in der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sipavibart

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 ^{b, c, d, e, f}	beobachtendes Abwarten
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>b. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte Sipavibart gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten angewendet werden.</p> <p>c. Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen 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 Schutzimpfung 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>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienteilnehmer die allgemein anerkannten Hygieneregeln (z. B. Abstand einhalten, allgemeine Hygiene-Maßnahmen beachten) zur Reduktion des Infektionsrisikos in allen Studienarmen berücksichtigen.</p> <p>e. 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>f. 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>	

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.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Varianten

Laut Fachinformation sollte Sipavibart gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit

zirkulierende Virusvarianten angewendet werden. Sipavibart weist laut Fachinformation in vitro eine fehlende Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Varianten auf, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten. Dazu gehören unter anderem die Linien LP.8.1 und XEC, die zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung überwiegend zirkulieren. Aufgrund der fehlenden in vitro Neutralisationsaktivität ist gemäß Fachinformation nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen eine symptomatische COVID-19 bei Virusvarianten mit F456L-Mutationen bietet.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für den direkten Vergleich von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten neben den RCTs SUPERNOVA und NOVELLA übereinstimmend mit dem pU keine zusätzliche RCT identifiziert.

Der pU legt für die Studien SUPERNOVA und NOVELLA im Dossier jeweils Auswertungen einer Teilpopulation vor, für die auf Basis der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 eine Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 infrage kommt. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu beiden Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Dies ist für die Studie SUPERNOVA darin begründet, dass der pU in seinen Auswertungen auch Personen berücksichtigt, die im Vergleichsarm der Studie anstelle von beobachtendem Abwarten mit Tixagevimab/Cilgavimab behandelt wurden. Für die Studie NOVELLA ist der Ausschluss insbesondere darin begründet, dass die Studie in einem abweichenden Versorgungskontext durchgeführt wurde. Insgesamt liegen daher aus beiden Studien keine geeigneten Daten zum Vergleich von Sipavibart mit beobachtendem Abwarten vor. Nachfolgend werden die Studien SUPERNOVA und NOVELLA beschrieben und die Nichteignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie SUPERNOVA

Bei der Studie SUPERNOVA handelt es sich um eine laufende Studie der Phasen I bis III zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe. In dem doppelblinden Teil der Studie (Phase III, Hauptkohorte) 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 und mit ≥ 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt waren.

In der Studie SUPERNOVA war eine 2-malige Behandlung (Tag 1 und Tag 181) mit der Studienmedikation vorgesehen. Die Behandlung startete in beiden Studienarmen mit der Gabe einer 1. Dosis der jeweiligen Studienmedikation zur Präexpositionsprophylaxe an Tag 1. Zu Beginn der Studiendurchführung erfolgte die Behandlung in der Kontrollgruppe gemäß

Studienplanung dabei zunächst mit der Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab. Mit einem globalen Amendment des Studienprotokolls (Amendment 6 vom 14.06.2023) wurde die Studienplanung angepasst und in der Kontrollgruppe Placebo anstelle von Tixagevimab/Cilgavimab als Studienmedikation festgelegt. Dies führte dazu, dass Personen, die bis zum Protokoll-Amendment 6 in die Studie eingeschlossen wurden, im Vergleichsarm der Studie Tixagevimab/Cilgavimab als 1. Dosis erhalten haben und Personen, die nach diesem Amendment eingeschlossen wurden, Placebo. In der Gesamtpopulation der Studie erhielten 1105 Personen (66 %) der im Vergleichsarm Behandelten Tixagevimab/Cilgavimab und 561 Personen (34 %) Placebo als 1. Dosis. Zu Tag 181 war zusätzlich die Gabe einer 2. Dosis der jeweiligen Studienmedikation zur Präexpositionsprophylaxe vorgesehen. Da zum Zeitpunkt des Protokoll-Amendments 6 jedoch noch keine Person eine 2. Dosis erhalten hatte, wurde als 2. Gabe im Vergleichsarm ausschließlich Placebo verabreicht.

Insgesamt wurden in der Studie SUPERNOVA 3349 Personen im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen zufällig zugewiesen. Der pU zieht für seine Bewertung Auswertungen einer Teilpopulation der Studie heran, für die eine Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 infrage kommt. Diese umfasst im Interventionsarm 548 Personen und im Vergleichsarm 525 Personen.

Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie SUPERNOVA für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Teilpopulation der Studie SUPERNOVA sind nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass von den Auswertungen des pU auch Studienteilnehmende des Vergleichsarms umfasst sind, die Tixagevimab/Cilgavimab und damit anstelle von beobachtendem Abwarten, der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, eine aktive Therapie erhalten haben.

Tixagevimab/Cilgavimab entspricht nicht der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten

In der Studie SUPERNOVA erhielten Studienteilnehmende im Vergleichsarm die bis Protokoll-Amendment 6 eingeschlossen wurden Tixagevimab/Cilgavimab als Vergleichstherapie. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen für eine Teilpopulation der Studie SUPERNOVA vor, in denen nicht nur Personen berücksichtigt werden, die nach Amendment 6 eingeschlossen wurden und somit im Falle einer Zuteilung zum Vergleichsarm Placebo als Vergleichstherapie erhielten, sondern auch vor diesem Amendment eingeschlossene Personen. Der pU argumentiert hierzu, dass die zeitweise Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarm aufgrund unzureichender in vitro Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesener klinischer Wirksamkeit gegenüber Virusvarianten während der Studiendurchführung zu keiner Verzerrung der Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung

führe. Allenfalls würden laut pU im Falle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitsendpunkte zum Nachteil von Sipavibart beeinflusst. Auch für die Analysen zur Sicherheit sei eine relevante Verzerrung durch die zeitweise Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarms auszuschließen. Gemäß pU weise Tixagevimab/Cilgavimab laut der entsprechenden Nutzenbewertung ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf, da sich in beiden Anwendungsgebieten dieser Wirkstoffkombination (COVID-19-Präexpositionsprophylaxe sowie Behandlung einer COVID-19) keinerlei klinisch relevante Behandlungsunterschiede zum Nachteil von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu Placebo ergeben hätten.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Aus der vorliegenden Evidenz zu Tixagevimab/Cilgavimab lässt sich nicht ableiten, dass die Gabe dieser Wirkstoffkombination im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Gabe von Placebo gleichzusetzen ist.

Tixagevimab/Cilgavimab wurde basierend auf den Ergebnissen der Studie PROVENT für die COVID-19-Präexpositionsprophylaxe in einer Dosierung von 150 mg je Antikörper zugelassen. In der Studie SUPERNOVA wurde Tixagevimab/Cilgavimab hingegen in der doppelten Dosierung von 300 mg je Antikörper eingesetzt. Aus den Ergebnissen der Studie PROVENT zum Vergleich von Tixagevimab/Cilgavimab mit Placebo lässt sich daher weder für Nutzen- noch Schadensendpunkte ableiten, dass die Behandlung in der Studie SUPERNOVA mit der aktiven Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab mit einer Behandlung mit Placebo gleichgesetzt werden kann. Die Studie PROVENT wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab zudem nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab als COVID-19-Präexpositionsprophylaxe herangezogen, da die vorliegenden Angaben nicht hinreichend waren, um für die in diesem Verfahren vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT eine Indikation zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe zu begründen. Vor diesem Hintergrund bleibt unklar, ob die damals vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT mit der vom pU im jetzigen Verfahren vorgelegten Teilpopulation zur Studie SUPERNOVA mit Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe vergleichbar ist. Weiterhin unterscheiden sich die Zeiträume der Studiendurchführung zwischen den Studien PROVENT (11/2020 bis 02/2023) und SUPERNOVA (03/2023 bis Datenschnitt in 03/2024), so dass eine Argumentation zur Gleichsetzung von einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab und Placebo über die Ergebnisse der Studie PROVENT auch vor dem Hintergrund der unterschiedlichen COVID-19-Kontexte in den jeweiligen Studienzeiträumen problematisch ist.

Die Zulassung von Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19 erfolgte auf Basis der Ergebnisse aus der Studie TACKLE. Die Ergebnisse der Studie TACKLE sind ebenfalls nicht geeignet, um nachzuweisen, dass eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab einer Behandlung mit Placebo im vorliegenden Anwendungsgebiet gleichzusetzen ist, da

Erwachsene ohne Einschränkung bezüglich einer Immunschwäche untersucht wurden, die zudem bereits eine akute COVID-19 aufwiesen.

Insgesamt lässt sich aus den Studien PROVENT und TACKLE zu Tixagevimab/Cilgavimab nicht ableiten, dass die Behandlung mit dieser aktiven Wirkstoffkombination mit einer Behandlung mit Placebo gleichgesetzt werden kann. Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie viele Personen der von ihm ausgewerteten Teilpopulation der Studie SUPERNOVA im Vergleichsarm Tixagevimab/Cilgavimab als Studienmedikation erhalten haben. Ausgehend von einem Anteil von 66 % der Personen in der Gesamtpopulation der Studie ist jedoch anzunehmen, dass dies einen relevanten Anteil der Personen im Vergleichsarm der Teilpopulation betrifft. Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet. Grundsätzlich wäre es dem pU für die Studie SUPERNOVA möglich gewesen, Auswertungen zu einer Teilpopulation vorzulegen, in der ausschließlich ab Protokoll-Amendment 6 in die Studie randomisierte Personen berücksichtigt werden, um den für die vorliegende Bewertung relevanten Vergleich zu untersuchen.

Weitere Unsicherheiten bzw. Mängel der vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie SUPERNOVA

Unabhängig davon, dass die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab in der Studie SUPERNOVA nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten entspricht, liegen für die vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Auswertungen zusätzlich weitere Unsicherheiten bzw. Mängel vor, die sich insbesondere auf folgende Aspekte beziehen: die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine vollständig immunisierte Personengruppe, die Indikation für eine 2. Dosis der Präexpositionsprophylaxe und die in den Auswertungen berücksichtigten Ereignisse bzw. Erhebungszeiträume.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie NOVELLA

Bei der Studie NOVELLA handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Sipavibart mit Placebo zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe bei Erwachsenen mit Erkrankungen oder Komorbiditäten, die zu einer Beeinträchtigung der Immunantwort nach einer Impfung führen können und die dadurch ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben.

Die Studie wurde ausschließlich an Studienzentren in Russland durchgeführt. Insgesamt wurden 116 Erwachsene im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Sipavibart (N = 87) oder Placebo (N = 29) zufällig zugeteilt. Der pU legt in Anhang 4 G zu Modul 4 A des Dossiers Auswertungen der Studie NOVELLA für eine Teilpopulation mit Indikation zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe vor, die im Interventionsarm 15 Personen und im Vergleichsarm

11 Personen umfasst. Diese Auswertungen legt der pU ausschließlich ergänzend vor und berücksichtigt die Studie NOVELLA für seine Ableitung des Zusatznutzens nicht.

Studie NOVELLA für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die Studie NOVELLA ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist insbesondere darin begründet, dass die Studie NOVELLA in einem abweichenden Versorgungskontext durchgeführt wurde. Die Studie wurde ausschließlich an Studienzentren in Russland und somit unter COVID-19-Bestimmungen in diesem Versorgungskontext durchgeführt. Dies wirkt sich insbesondere auf den Impfstatus der eingeschlossenen Erwachsenen aus. Lediglich etwa die Hälfte der Personen in der vom pU vorgelegten Teilpopulation wurde vor Studienbeginn gegen SARS-CoV-2 geimpft, wobei der Impfstoff Sputnik V/Sputnik Light eingesetzt wurde, der in der europäischen Union nicht zugelassen ist. Für die Personen, die vor Studienbeginn keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhielten, liegen keine Informationen vor, warum diese nicht geimpft wurden. Für diese Personen ist somit unklar, ob für sie gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 eine Präexpositionsprophylaxe infrage kommt. Vorherige bestätigte COVID-19-Infektionen liegen ebenfalls nur bei einem Teil der Personen in der vom pU vorgelegten Teilpopulation vor (65 %). Es kann somit nicht davon ausgegangen werden, dass bei den eingeschlossenen Erwachsenen eine Basisimmunität gemäß den Empfehlungen der STIKO aufgebaut wurde.

Im deutschen Versorgungskontext empfiehlt die STIKO für Personen mit Immundefizienz unabhängig vom Einsatz von Wirkstoffen zur Präexpositionsprophylaxe 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. Die in diesem Rahmen empfohlenen Impfstoffe weichen dabei ebenfalls von den in der Studie NOVELLA eingesetzten Impfstoffen ab. Vor dem Hintergrund dieser grundlegenden Abweichungen wird nicht davon ausgegangen, dass die Studie aussagekräftige Daten für den deutschen Versorgungskontext liefert. Das Vorgehen des pU, die Studie NOVELLA für seine Bewertung nicht zu berücksichtigen, wird daher als angemessen eingeschätzt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sipavibart.

Tabelle 3: Sipavibart – 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, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind ^{b, c, d, e, f}	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>b. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte Sipavibart gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten angewendet werden.</p> <p>c. Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen 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 Schutzimpfung 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>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienteilnehmer die allgemein anerkannten Hygieneregeln (z. B. Abstand einhalten, allgemeine Hygiene-Maßnahmen beachten) zur Reduktion des Infektionsrisikos in allen Studienarmen berücksichtigen.</p> <p>e. 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>f. 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.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sipavibart im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind.

Dabei bezieht sich die vorliegende Bewertung ausschließlich auf jene Personen, für die entsprechend der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 [2] Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) besteht. Dies betrifft diejenigen Personen, bei denen 1. aus medizinischen Gründen (z. B. angeborene oder erworbene Immundefekte, Grunderkrankungen oder immunsuppressive Therapien) kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann oder 2. bei denen Schutzimpfungen gegen das Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und den Angaben in der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sipavibart

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 ^{b, c, d, e, f}	beobachtendes Abwarten
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>b. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte Sipavibart gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten angewendet werden.</p> <p>c. Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen 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 Schutzimpfung 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>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienteilnehmer die allgemein anerkannten Hygieneregeln (z. B. Abstand einhalten, allgemeine Hygiene-Maßnahmen beachten) zur Reduktion des Infektionsrisikos in allen Studienarmen berücksichtigen.</p> <p>e. 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>f. 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>	

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. Dies wird in Kapitel I 3 im Rahmen der Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz näher erläutert.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Varianten

Laut Fachinformation [3] sollte Sipavibart gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten angewendet werden. Sipavibart weist laut Fachinformation in vitro eine fehlende Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Varianten auf, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten. Dazu gehören unter anderem die Linien LP.8.1 und XEC, die zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung überwiegend zirkulieren [4,5]. Aufgrund der fehlenden in vitro Neutralisationsaktivität ist gemäß Fachinformation nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen eine symptomatische COVID-19 bei Virusvarianten mit F456L-Mutationen bietet.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sipavibart (Stand zum 16.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Sipavibart (letzte Suche am 16.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sipavibart (letzte Suche am 16.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sipavibart (letzte Suche am 17.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Sipavibart (letzte Suche am 10.03.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten die RCTs SUPERNOVA [6-11] und NOVELLA [12]. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche RCT identifiziert.

Der pU legt für die Studien SUPERNOVA und NOVELLA im Dossier jeweils Auswertungen einer Teilpopulation vor, für die auf Basis der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 eine Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 infrage kommt. Dabei zieht er ausschließlich die Auswertungen zur Studie SUPERNOVA für seine Bewertung heran und stellt die Auswertungen für die Studie NOVELLA lediglich ergänzend in Anhang 4 G von Modul 4 A des Dossiers dar. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu beiden Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Dies ist für die Studie SUPERNOVA darin begründet, dass der pU in seinen Auswertungen auch Personen berücksichtigt, die im Vergleichsarm der Studie anstelle von beobachtendem Abwarten mit Tixagevimab/Cilgavimab behandelt wurden (siehe Kapitel I 2). Für die Studie NOVELLA ist der Ausschluss insbesondere darin begründet, dass die Studie in einem abweichenden Versorgungskontext durchgeführt wurde. Insgesamt liegen daher aus beiden Studien keine geeigneten Daten zum Vergleich von Sipavibart mit beobachtendem Abwarten vor. Nachfolgend werden die Studien SUPERNOVA und NOVELLA beschrieben und die Nichteignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie SUPERNOVA

Bei der Studie SUPERNOVA handelt es sich um eine laufende Studie der Phasen I bis III zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe, die 2 Kohorten sowie eine Substudie umfasst, die jeweils

separat ausgewertet werden. Die Sentinel Safety Kohorte (Phase I) vergleicht Sipavibart in Kombination mit Cilgavimab mit Placebo bei gesunden Erwachsenen. In der Substudie (Phase II) wird Sipavibart in einer nicht zugelassenen Dosierung von 1200 mg mit Tixagevimab/Cilgavimab bei gesunden oder immungeschwächten Erwachsenen verglichen. Sowohl die Sentinel Safety Kohorte als auch die Substudie sind für die Nutzenbewertung aufgrund der abweichenden Population bzw. Dosierung nicht relevant und werden daher nachfolgend nicht näher beschrieben.

In dem doppelblinden Teil (Phase III, Hauptkohorte) der Studie SUPERNOVA 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 und mit ≥ 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt waren. Eine Immunschwäche war in der Studie SUPERNOVA durch Vorliegen eines der folgenden Kriterien zu Studieneinschluss definiert: solider Tumor und aktive immunsuppressive Behandlung, hämatologisches Malignom, aktive Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten, erhaltene chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapie, Erhalt von B-Zell-depletierenden Therapien innerhalb des letzten Jahres, mittelschwere oder schwere primäre oder sekundäre Immundefizienz, fortgeschrittene oder unbehandelte humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Infektion oder innerhalb der letzten 2 Jahre eine solide Organtransplantation und / oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation innerhalb der letzten 2 Jahre und / oder eine chronische Graft-versus-Host-Krankheit. Konkrete Vorgaben zum Impfstatus gegen SARS-CoV-2, liegen in den Einschlusskriterien der Studie nicht vor. Allerdings sollte innerhalb von 3 Monaten vor der 1. Gabe der Studienmedikation keine Impfung verabreicht worden sein. Auch Personen mit einer COVID-19 innerhalb dieses Zeitraums waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In der Studie SUPERNOVA war eine 2-malige Behandlung (Tag 1 und Tag 181) mit der Studienmedikation vorgesehen. Die Behandlung startete in beiden Studienarmen mit der Gabe einer 1. Dosis der jeweiligen Studienmedikation zur Präexpositionsprophylaxe an Tag 1. Zu Beginn der Studiendurchführung erfolgte die Behandlung in der Kontrollgruppe gemäß Studienplanung dabei zunächst mit der Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab. Mit einem globalen Amendment des Studienprotokolls (Amendment 6 vom 14.06.2023) wurde die Studienplanung angepasst und in der Kontrollgruppe Placebo anstelle von Tixagevimab/Cilgavimab als Studienmedikation festgelegt. Dies führte dazu, dass Personen, die bis zum Protokoll-Amendment 6 in die Studie eingeschlossen wurden, im Vergleichsarm der Studie Tixagevimab/Cilgavimab als 1. Dosis erhalten haben und Personen, die nach diesem Amendment eingeschlossen wurden, Placebo. In der Gesamtpopulation der Studie erhielten 1105 Personen (66 %) der im Vergleichsarm Behandelten Tixagevimab/Cilgavimab und 561 Personen (34 %) Placebo als 1. Dosis. Sipavibart wurde in der Studie SUPERNOVA in

zulassungskonformer Dosierung intramuskulär verabreicht, alternativ ist gemäß Fachinformation auch eine Verabreichung als intravenöse Infusion möglich [3]. Die Dosierung von Tixagevimab/Cilgavimab erfolgte in der Studie SUPERNOVA mit 300 mg je Antikörper in der doppelten für die COVID-19-Präexpositionsprophylaxe zugelassenen Dosierung als intramuskuläre Injektion [13]. Die Gabe von Placebo erfolgte intramuskulär.

Neben der Gabe der Studienmedikation an Tag 1 war im Studienverlauf zu Tag 181 zusätzlich die Gabe einer 2. Dosis der jeweiligen Studienmedikation zur Präexpositionsprophylaxe vorgesehen, sofern zu diesem Zeitpunkt folgende Kriterien erfüllt waren: negativer SARS-CoV-2-Antigen Test, Körpergewicht ≥ 40 kg, negativer Schwangerschaftstest, keine Gabe von Immunglobulinen innerhalb der letzten 6 Monate, keine SARS-CoV-2-Impfung und keine Gabe anderer Präparate zur Prophylaxe von COVID-19 innerhalb der letzten 14 Tage. Da zum Zeitpunkt des Protokoll-Amendments 6 noch keine Person eine 2. Dosis erhalten hatte, wurde als 2. Gabe im Vergleichsarm ausschließlich Placebo verabreicht.

Insgesamt wurden in der Studie SUPERNOVA 3349 Personen im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen zufällig zugewiesen. Eine Stratifizierung erfolgte nach den Faktoren SARS-CoV-2-Impfung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung, Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung und SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung. Der pU zieht für seine Bewertung Auswertungen einer Teilpopulation der Studie heran, für die eine Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 infrage kommt (Details siehe nachfolgenden Textabschnitt). Diese umfasst im Interventionsarm 548 Personen und im Vergleichsarm 525 Personen.

Co-primäre Endpunkte der Studie SUPERNOVA waren 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. Weiterhin waren Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls unter den primären Zielkriterien der Studie aufgeführt. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SUPERNOVA nicht erhoben.

Der pU legt im Dossier Auswertungen der Studie SUPERNOVA zum Datenschnitt vom 29.03.2024 vor. Dabei handelt es sich um den präspezifizierten Datenschnitt für die primäre Analyse nach Erreichen einer medianen Beobachtungsdauer von > 181 Tagen, ≥ 43 symptomatischen COVID-19-Fällen mit einer Virusvariante ohne F456-L-Mutation sowie ≥ 199 symptomatischen COVID-19-Fällen jeglicher Virusvariante. Zum Datenschnitt hatten alle Studienteilnehmenden die 1. Studienmedikation erhalten und, sofern sie die Studie nicht vorzeitig abgebrochen hatten, eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens 90 Tagen nach der 1. Dosis der Studienmedikation erreicht. Eine 2. Dosis der Studienmedikation hatten in der

Gesamtpopulation der Studie in beiden Studienarmen jeweils 53 % der Studienteilnehmenden erhalten.

Zur Charakterisierung der Studie siehe auch I Anhang B.

Vorgehen des pU zur Identifikation von Personen mit einer Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe adäquat

Der pU bildet aus der Gesamtpopulation der Studie SUPERNOVA eine Teilpopulation derjenigen Studienteilnehmenden, bei denen aus seiner Sicht nach den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf eine Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 zulasten der GKV besteht. Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht Anspruch auf Versorgung 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 [2].

Der pU zieht basierend auf der Empfehlung zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe der Ständige Impfkommission (STIKO) [14] medizinische Kriterien heran, um diejenige Population der Studie SUPERNOVA zu definieren, für die gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung ein Anspruch auf Erstattung besteht (in Modul 4 A als Verordnungspopulation bezeichnet). Er schließt dabei Personen ein, die zu Studienbeginn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt haben:

- CAR-T-Zell-Therapie
- Transplantation von soliden Organen
- hämatopoetische Stammzelltransplantation
- moderate oder schwere primäre Immundefizienz
- B-Zell-Depletionstherapie innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss
- maligne solide Tumorerkrankung unter laufender Chemotherapie
- hämatologische Malignität unter laufender Chemotherapie

Diese Kriterien stimmen weitgehend mit den Kriterien von Personen überein, für die die STIKO ergänzend zur SARS-CoV-2-Impfung eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe mit der Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab empfiehlt [14]. Aufgrund der reduzierten und ggfs. ganz ausbleibenden Neutralisationskapazität von Tixagevimab/Cilgavimab gegen einige SARS-CoV-2-Sublinien soll diese Kombination gemäß STIKO nur in begründeten Einzelfällen in Betracht gezogen werden. Begründete Einzelfälle können Personen mit

schwerer Immundefizienz und einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die SARS-CoV-2-Impfung sein, wie 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.

Die Empfehlungen der STIKO beziehen sich zwar explizit auf eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe mit der Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab. Da laut Fachinformation [3] jedoch davon auszugehen ist, dass Sipavibart ähnlich wie Tixagevimab/Cilgavimab gegen die aktuell zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten keine in vitro Neutralisationskapazität aufweist (siehe Kapitel I 2) wird davon ausgegangen, dass die von der STIKO für Tixagevimab/Cilgavimab formulierten Bedingungen zum Einsatz in begründeten Ausnahmefällen auch für den Einsatz von Sipavibart zugrunde zu legen sind. Das Vorgehen des pU zur Identifikation von Personen mit einer Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe in der Studie SUPERNOVA wird vor diesem Hintergrund als sachgerecht eingeschätzt.

Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie SUPERNOVA für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zu der zuvor beschriebenen Teilpopulation sind nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass von den Auswertungen des pU auch Studienteilnehmende des Vergleichsarms umfasst sind, die Tixagevimab/Cilgavimab und damit anstelle von beobachtendem Abwarten, der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, eine aktive Therapie erhalten haben. Dies wird nachfolgend näher erläutert. Darüber hinaus liegen für die vom pU vorgelegten Auswertungen weitere Mängel und Unsicherheiten vor, auf die im Anschluss eingegangen wird.

Tixagevimab/Cilgavimab entspricht nicht der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten

In der Studie SUPERNOVA erhielten Studienteilnehmende im Vergleichsarm die bis Protokoll-Amendment 6 eingeschlossen wurden Tixagevimab/Cilgavimab als Vergleichstherapie. Erst mit diesem Amendment wurde die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie auf Placebo geändert, so dass nachfolgend eingeschlossene und dem Vergleichsarm zugewiesene

Personen Placebo als Vergleichstherapie erhielten (siehe dazu vorangehende Beschreibung des Designs der Studie SUPERNOVA).

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen für die zuvor beschriebene Teilpopulation der Studie SUPERNOVA mit Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe vor. Dabei berücksichtigt er jedoch nicht ausschließlich Personen, die ab Protokoll-Amendment 6 in die Studie eingeschlossen wurden und somit im Falle einer Zuteilung zum Vergleichsarm Placebo als Vergleichstherapie erhielten, sondern auch vor diesem Amendment eingeschlossene Personen, die im Vergleichsarm Tixagevimab/Cilgavimab erhielten. Der pU argumentiert hierzu, dass die zeitweise Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarm aufgrund unzureichender in vitro Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesener klinischer Wirksamkeit gegenüber Virusvarianten während der Studiendurchführung zu keiner Verzerrung der Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung führe. Allenfalls würden laut pU im Falle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitsendpunkte zum Nachteil von Sipavibart beeinflusst. Auch für die Analysen zur Sicherheit sei eine relevante Verzerrung durch die zeitweise Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarms auszuschließen. Gemäß pU weise Tixagevimab/Cilgavimab laut der entsprechenden Nutzenbewertung ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf, da sich in beiden Anwendungsgebieten dieser Wirkstoffkombination (COVID-19-Präexpositionsprophylaxe sowie Behandlung einer COVID-19) keinerlei klinisch relevante Behandlungsunterschiede zum Nachteil von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu Placebo ergeben hätten.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Aus der vorliegenden Evidenz zu Tixagevimab/Cilgavimab lässt sich nicht ableiten, dass die Gabe dieser Wirkstoffkombination einer Gabe von Placebo im vorliegenden Anwendungsgebiet gleichzusetzen ist. Tixagevimab/Cilgavimab wurde basierend auf den Ergebnissen der Studie PROVENT [15] für die COVID-19-Präexpositionsprophylaxe in einer Dosierung von 150 mg je Antikörper zugelassen [13]. In der Studie SUPERNOVA wurde Tixagevimab/Cilgavimab hingegen in der doppelten Dosierung von 300 mg je Antikörper eingesetzt. Aus den Ergebnissen der Studie PROVENT zum Vergleich von Tixagevimab/Cilgavimab mit Placebo lässt sich daher weder für Nutzen- noch Schadensendpunkte ableiten, dass die Behandlung in der Studie SUPERNOVA mit der aktiven Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab mit einer Behandlung mit Placebo gleichgesetzt werden kann. Die Studie PROVENT wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab (Dossierbewertung A23-42 [16] und Addendum A23-96 [17] sowie zugehöriges G-BA Verfahren [18]) zudem nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab als COVID-19-Präexpositionsprophylaxe herangezogen, da die vorliegenden Angaben nicht hinreichend waren, um für die in diesem Verfahren vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT eine Indikation zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe zu begründen. Vor diesem Hintergrund

bleibt unklar, ob die damals vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT mit der vom pU im jetzigen Verfahren vorgelegten Teilpopulation zur Studie SUPERNOVA mit Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe vergleichbar ist. Weiterhin unterscheiden sich die Zeiträume der Studiendurchführung zwischen den Studien PROVENT (11/2020 bis 02/2023) und SUPERNOVA (03/2023 bis Datenschnitt in 03/2024), sodass eine Argumentation zur Gleichsetzung von einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab und Placebo über die Ergebnisse der Studie PROVENT auch vor dem Hintergrund der unterschiedlichen COVID-19-Kontexte in den jeweiligen Studienzeiträumen problematisch ist.

Die Zulassung von Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19 erfolgte auf Basis der Ergebnisse aus der Studie TACKLE [19] (Dossierbewertung A22-111 [20]). In dieser Studie wird die Wirkstoffkombination zwar in einer Dosierung von 300 mg je Antikörper eingesetzt, allerdings bei Erwachsenen ohne Einschränkung bezüglich einer Immunschwäche, die zudem bereits eine akute COVID-19 aufwies. Somit sind auch die Ergebnisse der Studie TACKLE nicht geeignet, um nachzuweisen, dass eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab einer Behandlung mit Placebo im vorliegenden Anwendungsgebiet gleichzusetzen ist.

Insgesamt lässt sich aus den Studien PROVENT und TACKLE zu Tixagevimab/Cilgavimab nicht ableiten, dass die Behandlung mit dieser aktiven Wirkstoffkombination mit einer Behandlung mit Placebo gleichgesetzt werden kann. Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie viele Personen der von ihm ausgewerteten Teilpopulation der Studie SUPERNOVA im Vergleichsarm Tixagevimab/Cilgavimab als Studienmedikation erhalten haben. Ausgehend von einem Anteil von 66 % der Personen in der Gesamtpopulation der Studie ist jedoch anzunehmen, dass dies einen relevanten Anteil der Personen im Vergleichsarm der Teilpopulation betrifft. Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet. Grundsätzlich wäre es dem pU für die Studie SUPERNOVA möglich gewesen, Auswertungen zu einer Teilpopulation vorzulegen, in der ausschließlich ab Protokoll-Amendment 6 in die Studie randomisierte Personen berücksichtigt werden, um den für die vorliegende Bewertung relevanten Vergleich zu untersuchen.

Weitere Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie SUPERNOVA

Unabhängig davon, dass die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab in der Studie SUPERNOVA nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten entspricht, liegen für die vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Auswertungen zusätzlich folgende weitere Unsicherheiten bzw. Mängel vor:

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Teilpopulation des pU unklar

Die zuvor beschriebenen Empfehlungen zur Präexpositionsprophylaxe sind in begründeten Ausnahmefällen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur ergänzend zu den Empfehlungen der

STIKO zur SARS-CoV-2-Impfung zu beachten. 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 [21]. Der pU legt im Dossier keine Informationen vor, inwiefern diese Empfehlungen in der von ihm vorgelegten Teilpopulation der Studie SUPERNOVA umgesetzt wurde. Aus dem elektronischen Erhebungsbogen geht hervor, dass zu Studienbeginn neben Informationen dazu, ob es in der Vergangenheit Infektionen mit SARS-CoV-2 gab, auch Informationen dazu erfasst wurden, ob in der Vergangenheit Impfungen gegen SARS-CoV-2 erfolgt sind. Dabei wurden nicht nur Infektionen oder Impfungen innerhalb der letzten 6 Monate erfasst. Für Impfungen wurde neben dem Zeitpunkt der letzten Impfung zusätzlich erfasst, welcher Impfstoff zuletzt verabreicht wurde und die wievielte Impfdosis die letzte Dosis darstellte (in Kategorien von 1. bis > 5. Dosis). Damit liegen umfassende Informationen zur Immunisierung der eingeschlossenen Personen vor, die der pU für die von ihm vorgelegte Teilpopulation in Modul 4 A des Dossiers nicht aufbereitet hat. Ausgehend vom Zeitpunkt des Beginns der Studie SUPERNOVA im Jahr 2023 ist zwar davon auszugehen, dass ein Großteil der Studienpopulation bereits SARS-CoV-2-Impfungen erhalten bzw. Infektionen durchgemacht hat. 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.

Relevanz der 2. Dosis der Studienmedikation für die Nutzenbewertung unklar

Wie zuvor beschrieben stellt der pU in Modul 4 A Ergebnisse für die Teilpopulation dar, die Personen mit einer Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe umfasst. Die Kriterien für die Indikation beziehen sich dabei auf Patientencharakteristika zu Studienbeginn. 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. Sofern eine Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe zum Zeitpunkt der 2. Dosis nicht für den Großteil der relevanten Teilpopulation nachweisbar ist, sind für die Nutzenbewertung Auswertungen relevant, in die ausschließlich Erhebungen bis unmittelbar vor Verabreichung der 2. Dosis eingehen.

Auswertungen unter Behandlung für die Nutzenbewertung nicht geeignet

In der Studie SUPERNOVA waren zu Endpunkten der Kategorie Morbidität primär Auswertungen zu Ereignissen geplant, die unter der Behandlung aufgetreten sind (While-on-Treatment-Strategie). Dabei erfolgte eine Zensurierung bei Personen, bei denen eines der

folgenden Ereignisse eingetreten ist: Entblindung, Gabe eines weiteren Präparats zur COVID-19-Prophylaxe, sowie ggf. COVID-19-Ereignisse mit Virusvarianten mit F456L-Mutation oder fehlende Sequenzierungsergebnisse für die Virusvariante (nur bei separater Auswertung für einzelne Virusvarianten). Die vom pU in Modul 4 A des Dossiers primär als relevant bezeichnete und gemäß Dossiervorlage [22] aufgearbeitete Analyse zu Endpunkten der Kategorie Morbidität entspricht dieser Auswertungsstrategie. 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 Dossiervorlage auf. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich Auswertungen der Studie SUPERNOVA gemäß Treatment-Policy-Strategie relevant.

Auswertungen zu UEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nicht geeignet

Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zur Erstdosis sowie für den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie SUPERNOVA vor. Auswertungen zur Erstdosis umfassen den Zeitraum von der Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation bis 1 Tag vor Verabreichung der 2. Dosis (Tag 180) bzw. bis Tag 188, wenn keine 2. Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde. Auswertungen zum gesamten Beobachtungszeitraum umfassen Ereignisse bis einschließlich Studienende oder Datenschnitt. In der Studie SUPERNOVA wurden UEs und schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) jedoch jeweils nur bis 90 Tage nach Gabe der Studienmedikation vollständig nachbeobachtet. Danach erfolgte nur noch eine selektive Erhebung von denjenigen UEs und schweren UEs, die nach prüfärztlicher Einschätzung im Zusammenhang mit COVID-19 oder der Studienmedikation stehen. 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.

Auswertungen zum Endpunkt bestätigte symptomatische COVID-19

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen zum Endpunkt bestätigte symptomatische COVID-19 vor, sowohl unabhängig von der zugrunde liegenden SARS-CoV-2-Variante als auch separat zu Virusvarianten, die keine F456L-Mutation im Spike-Protein tragen. Auswertungen unabhängig von der zugrunde liegenden Virusvariante werden grundsätzlich als relevant erachtet. Allerdings ergeben sich daraus Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den derzeitigen Versorgungskontext da davon ausgegangen wird, dass der überwiegende Anteil der aktuell zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten eine F456L-Mutation trägt (siehe Kapitel I 2). 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.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie NOVELLA

Bei der Studie NOVELLA handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Sipavibart mit Placebo zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe bei Erwachsenen mit Erkrankungen oder Komorbiditäten, die zu einer Beeinträchtigung der Immunantwort nach einer Impfung führen können und die dadurch ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben. Eine mögliche Beeinträchtigung der Immunantwort sollte bei den Teilnehmenden der Studie über mindestens 1 der folgenden Risikofaktoren abgebildet sein: Übergewicht (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 30), Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²), Intoleranz gegenüber dem Impfstoff oder immungeschwächter Zustand.

Die Studie wurde ausschließlich an Studienzentren in Russland durchgeführt. Insgesamt wurden 116 Erwachsene im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Sipavibart (N = 87) oder Placebo (N = 29) zufällig zugeteilt. Die Behandlung erfolgte mit 1 einzelnen Dosis der jeweiligen Studienmedikation intramuskulär, wobei Sipavibart gemäß den Vorgaben der Fachinformation angewendet wurde [3].

Primäre Endpunkte der Studie NOVELLA waren Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität.

Der pU legt in Anhang 4 G zu Modul 4 A des Dossiers Auswertungen der Studie NOVELLA für eine Teilpopulation mit Indikation zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe vor, die im Interventionsarm 15 Personen und im Vergleichsarm 11 Personen umfasst. Die Bildung dieser Teilpopulation erfolgte im Wesentlichen analog zum zuvor beschriebenen Vorgehen des pU bei der Studie SUPERNOVA.

Studie NOVELLA in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die Studie NOVELLA ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist insbesondere darin begründet, dass die Studie NOVELLA in einem abweichenden Versorgungskontext durchgeführt wurde. Die Studie wurde ausschließlich an Studienzentren in Russland und somit unter COVID-19-Bestimmungen in diesem Versorgungskontext durchgeführt. Dies wirkt sich insbesondere auf den Impfstatus der eingeschlossenen Erwachsenen aus. Lediglich etwa die Hälfte der Personen in der vom pU vorgelegten Teilpopulation wurde vor Studienbeginn gegen SARS-CoV-2 geimpft (9 Personen [60 %] im Interventionsarm, 5 Personen [45 %] im Vergleichsarm). Dabei wurde abgesehen von 1 Person im Vergleichsarm, für die keine Angabe hierzu vorliegt, der Impfstoff Sputnik V/Sputnik Light eingesetzt, der in der europäischen Union nicht zugelassen ist. Für die Personen, die vor

Studienbeginn keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhielten, liegen keine Informationen vor, warum diese nicht geimpft wurden. Für diese Personen ist somit unklar, ob für sie gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 eine Präexpositionsprophylaxe infrage kommt. Vorherige bestätigte COVID-19-Infektionen liegen ebenfalls nur bei einem Teil der Personen in der vom pU vorgelegten Teilpopulation vor (65 %), wobei es im Interventionsarm nur 2 Personen mit je 2 Infektionen gab und im Vergleichsarm bei den Betroffenen maximal 1 Infektion vorlag. Es kann somit nicht davon ausgegangen werden, dass bei den eingeschlossenen Erwachsenen eine Basisimmunität gemäß den Empfehlungen der STIKO aufgebaut wurde.

Im deutschen Versorgungskontext empfiehlt die STIKO für Personen mit Immundefizienz, wie zuvor bereits beschrieben, unabhängig vom Einsatz von Wirkstoffen zur Präexpositionsprophylaxe 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 [21]. Die in diesem Rahmen empfohlenen Impfstoffe weichen dabei ebenfalls von den in der Studie NOVELLA eingesetzten Impfstoffen ab. Vor dem Hintergrund dieser grundlegenden Abweichungen wird nicht davon ausgegangen, dass die Studie aussagekräftige Daten für den deutschen Versorgungskontext liefert. Das Vorgehen des pU, die Studie NOVELLA für seine Bewertung nicht zu berücksichtigen, wird daher als angemessen eingeschätzt.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sipavibart im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur 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, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sipavibart im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sipavibart im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Sipavibart – 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, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind ^{b, c, d, e, f}	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>b. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte Sipavibart gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten angewendet werden.</p> <p>c. Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen 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 Schutzimpfung 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>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienteilnehmer die allgemein anerkannten Hygieneregeln (z. B. Abstand einhalten, allgemeine Hygiene-Maßnahmen beachten) zur Reduktion des Infektionsrisikos in allen Studienarmen berücksichtigen.</p> <p>e. 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>f. 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Auswertungen zur Studie SUPERNOVA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) [online]. 2023 [Zugriff: 06.02.2025]. URL: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/96/VO.html>.
3. AstraZeneca. KAVIGALE 300 mg Injektions-/Infusionslösung [online]. 01.2025 [Zugriff: 14.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Robert Koch Institut. SARS-CoV Varianten in Deutschland; Überblick über die zirkulierenden SARS-CoV-2 Sublinien [online]. 2025 [Zugriff: 18.03.2025]. URL: https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardSublineages?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y.
5. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants; Currently circulating variants under monitoring (VUMs) (as of 14 April 2025) [online]. 2025 [Zugriff: 30.04.2025]. URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
6. Haidar G, Thomas S, Loubet P et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00804-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00804-1).
7. AstraZeneca. A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512554-15-00>.
8. AstraZeneca. Study Understanding Pre-Exposure pRophylaxis of NOVel Antibodies (SUPERNOVA) Sub-study: Study Understanding Pre-Exposure pRophylaxis of NOVel Antibodies (SUPERNOVA) Sub-study (SUPERNOVA) [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05648110>.
9. European Medicines Agency. Kavigale; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kavigale-epar-public-assessment-report_en.pdf.

10. AstraZeneca. A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment [online]. [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002378-95.
11. AstraZeneca. A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment; study SUPERNOVA; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
12. AstraZeneca. Study Will Assess the Safety, Neutralizing Activity and Efficacy of AZD3152 in Adults With Conditions Increasing Risk of Inadequate Protective Immune Response After Vaccination and Thus Are at High Risk of Developing Severe COVID-19 (NOVELLA) [online]. 2024 [Zugriff: 30.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06057064>.
13. AstraZeneca. EVUSHELD 150 mg + 150 mg Injektionslösung [online]. 10/2024 [Zugriff: 14.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin; STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung [online]. 2023 [Zugriff: 14.02.02025]. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2023/08_23.pdf?blob=publicationFile&v=3.
15. 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://doi.org/10.1056/NEJMoa2116620>.
16. 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.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tixagevimab/Cilgavimab (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19); Addendum zum Projekt A23-42 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-96>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre) [online]. 2023 [Zugriff: 29.04.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/958/#beschluesse>.

19. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10(10): 985-996. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tixagevimab/Cilgavimab (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-111_tixagevimab-cilgavimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. Robert Koch Institut. Impfung bei Immunschwäche (Immundefizienz) (Stand: 26.9.2024) [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2025]. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/Impfen/COVID-19/FAQ_Liste_Impfung_Immundefizienz.html?nn=16777208#entry_16869956.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 23.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Sipavibart OR AZD-3152 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Sipavibart* OR AZD-3152 OR AZD3152 OR (AZD 3152)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Sipavibart, AZD-3152, AZD3152 [Contain any of these terms]

I Anhang B Charakteristika der Studie SUPERNOVA

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SUPERNOVA	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit ≥ 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind ^b	Sipavibart (N = 1674) Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo ^c (N = 1675) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d : Sipavibart (n = 548) Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo (n = 525)	Screening: ≤ 14 Tage Behandlung: Tag 1 + Tag 181 Beobachtung: 451 Tage	197 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Kanada, Malaysia, Polen, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, USA, Vereinigte Arabische Emirate, Vietnam 03/2023 – laufend Datenschnitt: 29.03.2024 ^e	primär: bestätigte symptomatische COVID-19 bis Tag 361 (jegliche SARS-CoV-2- Varianten bzw. Varianten ohne F456L-Mutation), UEs sekundär: Morbidität
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. definiert als Personen mit mindestens einem Risikofaktor bei Studieneinschluss: solider Tumor und aktive immunsuppressive Behandlung, hämatologisches Malignom, aktive Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten, erhaltene CAR-T-Zelltherapie, Erhalt von B-Zell-depletierenden Therapien innerhalb des letzten Jahres, mittelschwere oder schwere primäre (z. B. DiGeorge Syndrom) oder sekundäre (z. B. Hämodialyse) Immundefizienz, fortgeschrittene oder unbehandelte HIV-Infektion (d. h. CD4-Zellzahl $< 200/\text{mm}^3$ innerhalb der letzten 6 Monate, Vorgeschichte einer AIDS-definierenden Erkrankung ohne Rekonstitution des Immunsystems oder klinische Manifestation einer symptomatischen HIV-Erkrankung) oder eine solide Organtransplantation, hämatopoetische Stammzelltransplantation und / oder chronische Graft-versus-Host-Krankheit innerhalb der letzten 2 Jahre.</p> <p>c. Bis Studienprotokoll Version 6.0 eingeschlossene Studienteilnehmende erhielten im Vergleichsarm Tixagevimab/Cilgavimab als Studienmedikation. Nach globalem Protokoll-Amendment 6 vom 14.06.2023 (d. h. ab Studienprotokoll Version 7.0) wurde die Vergleichstherapie im Vergleichsarm von Tixagevimab/Cilgavimab zu Placebo geändert.</p> <p>d. definiert als Personen mit mindestens einem der folgenden Selektionskriterien: CAR-T-Zell-Therapie, Transplantation von soliden Organen, hämatopoetische Stammzelltransplantation, moderate oder schwere primäre Immundefizienz, B-Zell-Depletion innerhalb eines Jahres vor Einschluss in die Studie, maligne solide Tumorerkrankung unter laufender Chemotherapie, hämatologische Malignität unter laufender Chemotherapie</p> <p>e. präspezifizierter Datenschnitt der primären Analyse (geplant nach Erreichen einer mediane Beobachtungszeit > 181 Tage der SARS-CoV-2-negativen Personen sowie ≥ 43 Fälle einer symptomatischen COVID-19 mit einer Variante ohne F456L-Mutation und ≥ 199 Fälle einer symptomatischen COVID-19 jeglicher Variante)</p> <p>AIDS: erworbenes Immunschwächesyndrom; CAR: chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; HIV: humanes Immundefizienzvirus; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Personen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
SUPERNOVA	300 mg Sipavibart i. m. <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu Tag 1 ▪ zu Tag 181^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 300 mg Tixagevimab i. m + 300 mg Cilgavimab i. m. als 2 separate aufeinanderfolgende Injektionen bzw. Placebo i. m. an Tag 1^a ▪ Placebo i. m. zu Tag 181^b
Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.		
Erlaubte Begleitbehandlung^c		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Routineimpfungen (außer 14 Tagen vor und nach jeder Gabe der Studienmedikation) ▪ Allergen-Immuntherapie^d ▪ Biologika, Prednison, immunsuppressive Medikamente (z. B. Azathioprin, Tacrolimus, Cyclosporin, Methotrexat oder zytotoxische Chemotherapie)^e ▪ Studienteilnehmende konnten vom Hausarzt verschriebene Begleitmedikation zur Behandlung chronischer Erkrankungen und / oder zum Erhalt der Gesundheit einnehmen. 		
Eingeschränkt erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ SARS-CoV-2-Impfstoffe^f ▪ Antivirale Medikamente zur Prophylaxe von COVID-19^g ▪ Immunglobuline, i. v. oder s. c.^h ▪ Tixagevimab/Cilgavimab (Ausnahme: Studienmedikation im Vergleichsarm)^{a, i} 		
<p>a. Bis Studienprotokoll Version 6.0 eingeschlossene Studienteilnehmende erhielten im Vergleichsarm Tixagevimab/Cilgavimab als Studienmedikation. Nach globalem Protokoll-Amendment 6 vom 14.06.2023 (d. h. ab Studienprotokoll Version 7.0) wurde die Vergleichstherapie im Vergleichsarm von Tixagevimab/Cilgavimab zu Placebo geändert.</p> <p>b. Eine 2. Gabe der Studienmedikation zur Präexpositionsprophylaxe war im Studienverlauf zu Tag 181 vorgesehen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: negativer SARS-CoV-2-Antigen Test, Körpergewicht ≥ 40 kg, negativer Schwangerschaftstest, keine Gabe von Immunglobulinen innerhalb der letzten 6 Monate, keine SARS-CoV-2-Impfung und keine Gabe anderer Präparate zur Prophylaxe von COVID-19 innerhalb der letzten 14 Tage. Liegt ein positiver Antigen Test bei asymptomatischen Personen vor, so wird die 2. Dosis zunächst ausgesetzt und der Test 7 (+ 3) Tage später wiederholt. Ist der Antigen Test dann negativ, so wird die 2. Dosis verabreicht.</p> <p>c. Studienteilnehmende, die an COVID-19 erkrankten, sollten gemäß lokaler Standards (einschließlich Prüfpräparate außerhalb klinischer Studien) behandelt werden.</p> <p>d. Sofern ≥ 30 Tage vor der 1. Visite eine Desensibilisierungstherapie zur Behandlung von Allergien in einer konstanten Dosierung verabreicht worden war und keine Änderung während des Behandlungszeitraumes zu erwarten war. Allergen-Immuntherapien sollte nicht am selben Tag wie die Studienmedikation verabreicht werden. Nicht verschreibungspflichtige Therapien zur Behandlung von Allergien, wie Antihistaminika, abschwellende Mittel und nasale Steroide, waren für diese Patientinnen und Patienten zulässig.</p> <p>e. Die Gabe von Biologika sollte nach Möglichkeit am Tag der Gabe der Studienmedikation vermieden werden.</p> <p>f. nicht erlaubt im Zeitraum von 3 Monaten vor bis 29 Tage nach der 1. Dosis sowie im Zeitraum von 14 Tagen vor bis 29 Tage nach der 2. Dosis</p> <p>g. nicht erlaubt innerhalb von 2 Wochen vor sowie jeweils 29 Tage nach jeder Dosis</p> <p>h. nicht erlaubt innerhalb von 6 Monaten vor jeder Gabe der Studienmedikation oder wenn eine Gabe innerhalb von 6 Monaten nach Gabe der Studienmedikation zu erwarten ist</p> <p>i. nicht erlaubt im Zeitraum von 6 Monaten vor der 1. bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p>COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; i. m.: intramuskulär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung

Präexpositionsprophylaxe

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 300 mg Sipavibart, verabreicht als intramuskuläre Injektion oder intravenöse Infusion.

Sipavibart ist nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4) sowie Hinweise zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Abschnitt 4.5), zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6), zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7) können der Fachinformation entnommen werden.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Patienten, die Sipavibart als intramuskuläre Injektion erhalten, ist die häufigste Nebenwirkung eine Reaktion an der Injektionsstelle (4,1 %). Bei Patienten, die Sipavibart als intravenöse Infusion erhalten, sind die häufigsten Nebenwirkungen Reaktionen an der Infusionsstelle (1,9 %) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (1,9 %).

Über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus, d. h. über die Angaben in der Produktinformation plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet.

KAVIGALE® unterliegt der Verschreibungspflicht.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.17
II 4 Literatur	II.18
II Anhang A Kriterien des pU zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe unter Ausschluss primärer Immundefekte.....	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15
Tabelle 3: Kriterien des pU zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe sowie zugehörige Operationalisierung unter Ausschluss primärer Immundefekte.....	II.20

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CD4	Cluster of Differentiation 4
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
DDD	definierte Tagesdosen
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-COV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
STIKO	Ständige Impfkommission
VOC	Variants of Concern
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) nachvollziehbar und plausibel.

Sipavibart wird gemäß Fachinformation angewendet zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind [1].

Sipavibart sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten angewendet werden [1].

Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 [2] besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nur für Versicherte, wenn bei ihnen aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann oder bei ihnen Schutzimpfungen gegen das Coronavirus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (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.

Der pU erläutert, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet diejenigen Versicherten erfasst, die die oben genannten Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen [2]. Da laut pU in der COVID-19-Vorsorgeverordnung keine weiterführenden Angaben zur konkreten Identifizierung jener Versicherten vorliegen, für die eine aktive Immunisierung ohne ausreichenden Schutz vor einer COVID-19-Erkrankung einhergeht, greift er auf einen Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) zurück, in welchem Kriterien der Ständigen Impfkommision (STIKO) zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab aufgeführt sind [3]. Die vom pU vorgenommene Operationalisierung wird in Abschnitt II 1.3.1 beschrieben und anschließend in Abschnitt II 1.3.2 kommentiert.

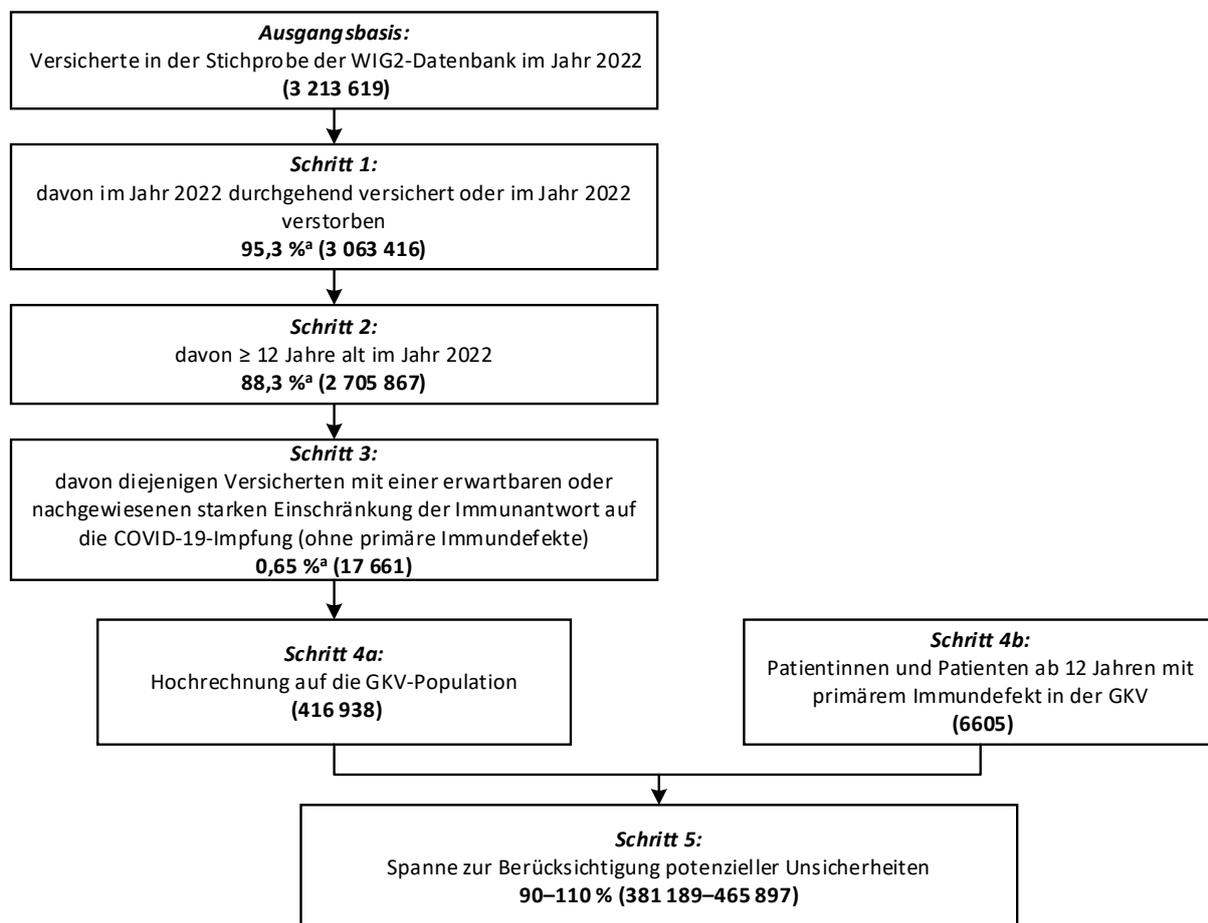
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bei Patientinnen und Patienten mit stark eingeschränktem Immunsystem eine aktive Immunisierung gemäß den Vorgaben der STIKO keine ausreichende prophylaktische Maßnahme darstellt und entsprechend wirksame Optionen zur Präexpositionsprophylaxe in Form passiver Immunisierung derzeit nicht verfügbar sind. Demnach besteht laut pU für diese Patientinnen und Patienten ein großer Bedarf über eine Schutzimpfung hinaus, um einer COVID-19-Erkrankung und einem schweren COVID-19-Verlauf präventiv entgegenwirken zu können.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU; gerundet

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer

Unternehmer; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis: Versicherte in der Stichprobe der WIG2-Datenbank im Jahr 2022

Als Grundlage für seine Schätzung zieht der pU eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) heran [4]. Die Datenbank umfasst anonymisierte Abrechnungsdaten von ca. 4,5 Millionen GKV-Versicherten der Jahre 2010 bis 2022. Hierzu wird im WIG2-Bericht [4] auf eine Studie von Ständer et al. [5] verwiesen. Dieser lässt sich entnehmen, dass die Stichprobe der WIG2-Daten für das Jahr 2015 hinsichtlich Alter, Geschlecht und ausgewählter Krankheitsbilder eine ähnliche Struktur aufweist wie die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten [5].

Für das Beobachtungsjahr 2022 lassen sich der WIG2-Datenbank Angaben zu 3 213 619 Versicherten in der Stichprobe entnehmen, die der pU als Ausgangsbasis für seine weiteren Berechnungen zugrunde legt.

Schritt 1 und Schritt 2: durchgehend versicherte Personen im Jahr 2022, die mindestens 12 Jahre alt sind

Der pU schränkt die Ausgangsbasis auf diejenigen Personen ein, die im Jahr 2022 durchgehend versichert waren oder im Jahr 2022 verstarben (3 063 416 Versicherte). Des Weiteren grenzt er die Stichprobe auf Versicherte ein, die im Jahr 2022 mindestens 12 Jahre alt waren und gibt hierfür eine Anzahl von 2 705 867 Versicherten an.

Schritt 3: von Schritt 2 diejenigen Versicherten mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung (ohne primäre Immundefekte)

Wie bereits in Abschnitt II 1.1 beschrieben, operationalisiert der pU die Zielpopulation im Rahmen der Routinedatenanalyse als Patientinnen und Patienten, bei denen die die STIKO-Kriterien zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe zu Tixagevimab/Cilgavimab vorliegen [3]. Der pU erfasst in seiner Analyse Kriterien verschiedener Personengruppen (mit Ausnahme von Personen mit genetisch bedingten Immundefekten, siehe hierzu Schritt 4b) in Form von Diagnosen bzw. Erkrankungen und Therapien, die im Rahmen der Auflistung der STIKO zu Tixagevimab/Cilgavimab aufgezählt werden und mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort einhergehen können [3]. Hierfür nimmt er die Einschränkung auf Personen vor, die im Jahr 2022 (bei Transplantation eines soliden Organs auch das Jahr 2021) mindestens 1 Diagnose oder 1 Therapie erhalten hatten. Laut pU trifft die dafür vorgenommene Operationalisierung (siehe nächsten Absatz) auf 17 661 Personen aus der WIG2-Stichprobe zu.

Eine Auflistung der Diagnosen und Therapien, die der pU aus den STIKO-Kriterien zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe zu Tixagevimab/Cilgavimab heranzieht, sowie deren vorgenommene Operationalisierung durch den pU anhand von

- Diagnoseschlüsseln gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10),
- verordneten Wirkstoffen gemäß Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Codes (ATC-Codes)¹ und
- Operationen- und Prozedurenschlüsseln (OPS)

lassen sich II Anhang A entnehmen.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung in der GKV

Schritt 4a: Hochrechnung von Schritt 3 auf die GKV

Zunächst rechnet der pU die in den WIG2-Daten ermittelte Versichertenzahl aus Schritt 3 mittels Alters- und Geschlechtsadjustierung unter Einbezug der KM6-Statistik aus dem Jahr 2022 auf die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten ab 12 Jahren hoch. Die KM6-Statistik fasst die jüngsten Versicherten in der Altersgruppe „bis unter 15“ Jahren zusammen. Um aus dieser Altersgruppe die Anzahl der 12- bis 14-Jährigen zu schätzen, wurde die Versichertenzahl der Altersgruppe „bis unter 15“ Jahren mit dem Faktor 0,2 multipliziert. Hochgerechnet ergeben sich demnach laut pU 416 938 Versicherte ab 12 Jahren in der GKV, bei denen eine erwartbare oder nachgewiesene starke Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung vorliegt.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit primärem Immundefekt in der GKV

Wie bereits in Schritt 3 ausgeführt, erfasst der pU im Rahmen seiner Analyse – bis auf Personen mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen – alle STIKO-Kriterien zu Tixagevimab/Cilgavimab, die mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung einhergehen können. Um auch Patientinnen und Patienten mit primären Immundefekten zu berücksichtigen, greift der pU auf eine Prävalenzangabe aus einem Buchkapitel von Greten et al (2010) [7] zurück. Demzufolge liegt die Gesamthäufigkeit klinisch relevanter primärer Immundefekte bei 1 pro 10 000. Der pU multipliziert die Prävalenzangabe mit der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2023 (N = 84 669 326), dem Anteil der Bevölkerung ab einem Alter von 12 Jahren (88,65 %) [8] und einem GKV-Anteil von 88,0 % [9]. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 6605 Patientinnen und Patienten in der GKV, bei denen ein laut pU primärer Immundefekt vorliegt.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2022 [6].

Abschließend addiert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 4b zu derjenigen von Schritt 4a und weist eine Anzahl von 423 543 Patientinnen und Patienten in der GKV aus, bei denen eine erwartbare oder nachgewiesene starke Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung vorliegt.

Schritt 5: Spanne zur Berücksichtigung potenzieller Unsicherheiten

Um potenziellen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, nimmt der pU pauschal eine Spanne von $\pm 10\%$ der Patientenzahl aus dem vorigen Schritt an und bestimmt so eine Anzahl von 381 189 bis 465 897 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

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 (siehe „Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten“ am Ende dieses Abschnitts). Dies sowie bestehende Unsicherheiten werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 3 und 4: Versicherte mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung

Das Vorgehen des pU, die im Bericht des RKI aufgeführten Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab [3] für die vorliegende Zielpopulation heranzuziehen, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings lassen sich demselben RKI-Bericht [3] weitere Kriterien entnehmen, die im Rahmen einer von der STIKO herausgegebenen orientierenden Einordnung des Grades der Immundefizienz und serologische Kontrolle nach COVID-19-Impfung in Abhängigkeit des erwarteten Impfansprechens beispielhaft aufgezählt werden. Unter Berücksichtigung dieser können weitere Patientinnen und Patienten von der Zielpopulation umfasst sein, beispielsweise solche mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und ≤ 200 Cluster-of-Differentiation-4(CD4)-Zellen und / oder nachweisbarer Viruslast.

Die Prävalenzangabe von 1 pro 10 000, die der pU für Patientinnen und Patienten mit primärem Immundefekt heranzieht [7] (Schritt 4b), ist nicht bewertbar, da keine weiteren Angaben zur Datengrundlage vorliegen.

Zu Schritt 5: Spanne zur Berücksichtigung potenzieller Unsicherheiten

Für den vom pU veranschlagten Anteil zur Berücksichtigung potenzieller Unsicherheiten liefert der pU keine Quelle. Er begründet nicht, weshalb er 10 % für diesen Anteil festlegt.

Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten

Laut Fachinformation [1] sollte Sipavibart gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten angewendet werden. Sipavibart weist laut Fachinformation [1] in vitro eine fehlende Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten auf, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten. Dazu gehören unter anderem die Linien LP.8.1 und XEC, die zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung zirkulieren [10,11]. Aufgrund der fehlenden In-vitro-Neutralisationsaktivität ist gemäß Fachinformation nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen symptomatische COVID-19 bei Virusvarianten mit F456L-Mutationen bietet. 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.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass derzeit keine künftigen Entwicklungen absehbar seien, die auf eine maßgebliche Veränderung der Anzahl an Patientinnen und Patienten hindeuten würden, sodass er insgesamt von einer stabilen Anzahl in den nächsten 5 Jahren ausgeht.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Sipavibart	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 ^{b, c}	381 189– 465 897	Die Angabe ist insgesamt überschätzt. Maßgeblich für diese Bewertung ist, dass kein Ausschluss von Patientinnen und Patienten erfolgte, bei denen eine fehlende Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten vorliegt, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte Sipavibart gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten angewendet werden.</p> <p>c. Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen 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 Schutzimpfung 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>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsamer Bundesausschuss hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Sipavibart benannt:

- beobachtendes Abwarten

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.2. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Anzahl der Behandlungen und den Verbrauch als patientenindividuell unterschiedlich ausweist. Für die Arzneimittelkosten gibt er an, dass die Kosten für beobachtendes Abwarten nicht bezifferbar sind. Dies ist nachvollziehbar und betrifft auch die Jahrestherapiekosten insgesamt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Sipavibart entsprechen der Fachinformation [1] unter Annahme von 1 Behandlung pro Jahr. Mehrere Behandlungen pro Jahr sind in der Fachinformation nicht explizit ausgeschlossen.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Sipavibart je Behandlung entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sipavibart geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liefert der pU separate Angaben für Sipavibart für eine gemäß der Fachinformation [1] mögliche intravenöse und intramuskuläre Verabreichung. Für die intramuskuläre Injektion setzt er keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar. Für die intravenöse Infusion setzt der pU Kosten für eine Infusionsleistung mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (Gebührenordnungsposition 02100 gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab) an. Dies ist für die Gabe einer Infusion mit einem Infusionsbeutel nachvollziehbar, da hierfür in der Fachinformation [1] eine Dauer von etwa 20 Minuten angegeben ist. Allerdings ist der

Fachinformation [1] zu entnehmen, dass bei einer unverdünnten Infusion mit einer Spritzenpumpe auch eine kürzere Infusionsdauer möglich ist.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU einerseits an, es würden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Andererseits gibt er an, die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen seien patientenindividuell unterschiedlich. Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht bezifferbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Sipavibart Jahrestherapiekosten in Höhe von 2253,88 € bis 2262,18 €. Die untere Grenze umfasst ausschließlich Arzneimittelkosten bei intramuskulärer Anwendung und die obere Grenze Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei intravenöser Infusion. Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können bei der intravenösen Infusion entfallen, wenn sie unverdünnt mit einer Spritzenpumpe erfolgt.

Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Sipavibart	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 ^b	2253,88	0 bzw. 8,30 ^c	0	2253,88 bzw. 2262,18 ^c	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können entfallen, wenn die intravenöse Infusion unverdünnt mit einer Spritzenpumpe erfolgt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 ^b	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen 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 Schutzimpfung 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. bei intravenöser Verabreichung</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu Versorgungsanteilen, da hierzu aufgrund der besonderen Dynamik der COVID-19-Situation keine verlässlichen Aussagen möglich seien.

Laut pU ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit weniger als 5 % an. Dies ist nachvollziehbar.

II 4 Literatur

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

1. AstraZeneca. KAVIGALE 300 mg Injektions-/Infusionslösung [online]. 01.2025 [Zugriff: 14.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) vom 5. April [online]. 2023 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/96/regelungstext.pdf? blob=publicationFile&v=2>.
3. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023) [online]. 2023 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf? blob=publicationFile.
4. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung. Studienbericht: Ermittlung der Anzahl an gesetzlich versicherten Patienten mit erhöhtem Risiko für ein inadäquates Ansprechen auf COVID-19-Impfungen in Deutschland (Daten von 2022). 2024.
5. Ständer S, Ketz M, Kossack N et al. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany; A Claims Database Analysis. Acta Derm Venereol 2020; 100(18): adv00309. <https://doi.org/10.2340/00015555-3655>.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2022 [Zugriff: 07.03.2025]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.html>.
7. Kalden J, Eger G. Erhöhte Infektanfälligkeit – primäre und sekundäre Immundefekte. In: Innere Medizin. Greten K.; 2010.
8. AstraZeneca. Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet - Präexpositionsprophylaxe. 2024.
9. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung, Stand: September 2024. GKV-Spitzenverband, Stabsbereich Kommunikation; 2024.

10. Robert Koch Institut. SARS-CoV Varianten in Deutschland; Überblick über die zirkulierenden SARS-CoV-2 Sublinien [online]. 2025 [Zugriff: 18.03.2025]. URL: https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardSublineages?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y.

11. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants; Currently circulating variants under monitoring (VUMs) (as of 03 February 2025) [online]. 2025 [Zugriff: 18.03.2025]. URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.

II Anhang A Kriterien des pU zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe unter Ausschluss primärer Immundefekte

Tabelle 3: Kriterien des pU zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe sowie zugehörige Operationalisierung unter Ausschluss primärer Immundefekte

Personen, deren Immunantwort auf die COVID-19-Impfung erwartbar oder nachgewiesen stark eingeschränkt sein kann ^a	Berücksichtigte Diagnosen nach ICD-10, Wirkstoffe nach ATC-Klassifikation sowie Leistungen gemäß OPS im Jahr 2022 (sofern nicht anders angegeben) ^a
nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution	mindestens 1 ICD-10-Code Z94.81 oder mindestens 1 OPS-Code 5-411.0, 5-411.2, 5-411.3, 5-411.4, 5-411.5, 5-411.6
unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist	Verordnung von mindestens 1 Anti-CD20-Therapeutikum mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ ATC-Code L01FA01, L04AG12, L01FA03, L04AG08, L01FX25 ▪ OPS-Code 6-001.h, 6-001.j, 6-006.4, 6-007.j, 6-00a.e0, 6-00j.c
unter CAR-T-Zell-Therapie	Verordnung von mindestens 1 CAR-T-Zell-Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ ATC-Code L01XL03 bis L01XL08 ▪ OPS-Code 6-00h.0 bis 6-00h.5, 8-802.24, 8-802.34
nach Transplantation eines soliden Organs	mindestens 1 der ICD-10-Codes im Jahr 2021 oder 2022: Z94.0 bis Z94.4, Z94.88 oder mindestens 1 der OPS-Codes im Jahr 2021 oder 2022: 5-375, 5-528, 5-335.2, 5-504, 5-555
maligne solide Tumoren unter laufender Chemotherapie	mindestens 1 der ICD-10-Codes C00 bis 80, C97, D46, D47.1, D47.4 in Kombination mit mindestens 1 ATC-Code zu relevanten Chemotherapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ L01A, L01B (für L01BA01 [Methotrexat] mit Mindestdosis von 2,86 mg/Tag), L01CA, L01CB, L01CD, L01CE, L01CX01, L01D, L01EA, L01FB, L01FD03 bis L01FD05, L01FX02, L01FX05, L01FX13 bis L01FX15, L01FX17, L01FX22, L01FX23, L01XA, L01XB, L01XB01, L01XG01, L01XX01, L01XX05, L01XX08, L01XX11, L01XX27, L01XX41, L01XX66, L01XX67, L01XX75, L01XY01
hämatookologische Erkrankungen unter laufender Chemotherapie	mindestens 1 der ICD-10-Codes C81 bis C96 in Kombination mit mindestens 1 ATC-Code zu relevanten Chemotherapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ L01A, L01B (für L01BA01 [Methotrexat] mit Mindestdosis von 2,86 mg/Tag), L01CA, L01CB, L01CD, L01CE, L01CX01, L01D, L01EA, L01FB, L01FD03 bis L01FD05, L01FX02, L01FX05, L01FX13 bis L01FX15, L01FX17, L01FX22, L01FX23, L01XA, L01XB, L01XB01, L01XG01, L01XX01, L01XX05, L01XX08, L01XX11, L01XX27, L01XX41, L01XX66, L01XX67, L01XX75, L01XY01
<p>a. Angaben des pU</p> <p>ATC: anatomisch-therapeutisch-chemisch; CAR: chimärer Antigenrezeptor; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	