

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 Tixagevimab/Cilgavimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.
c. 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.
d. Seit kurzer Zeit sind die intravenös zu applizierenden Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Remdesivir und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.
e. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patienten sind sowohl im Interventionsarm, als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten

Gemäß Fachinformation weist Tixagevimab/Cilgavimab in vitro eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2)-Varianten Omikron BA.1, BA.1.1, BA.4 und BA.5 auf. Die klinische Relevanz der reduzierten in-vitro-Neutralisation von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber diesen Varianten ist gemäß Fachinformation allerdings nicht bekannt.

Die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) beim Robert Koch-Institut (RKI) empfiehlt bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe die aktuelle epidemiologische Lage und die Neutralisationsaktivität gegen die einzelnen Virusvarianten zu berücksichtigen. Für die Virusvarianten Omikron BA.1, BA.4 und BA.5 gibt die Fachgruppe an, dass in vitro eine mäßig bis deutlich verringerte Neutralisationsaktivität von Tixagevimab/Cilgavimab vorliege und geht von einer wahrscheinlich reduzierten Wirksamkeit gegenüber diesen Varianten aus. Gegenüber der neu aufgetretenen BA.5-Sublinie BQ.1.1 liege in vitro hingegen keine Neutralisationsaktivität vor.

Studienpool und Studiendesign

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Studie TACKLE herangezogen. Bei der Studie TACKLE handelt es sich um eine noch laufende doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit mittels Polymerase-Kettenreaktion(PCR)-Test ≤ 3 Tage vor Studienbeginn bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen. Die Symptome mussten ≤ 7 Tage vor dem Studieneinschluss eingesetzt haben und innerhalb von 24 Stunden vor Studienbeginn noch bestehen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sollten die Patientinnen und Patienten nicht hospitalisiert sein und keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft) benötigen. Dabei sollten mindestens 60 % der Patientinnen und Patienten ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten hatten, aus der Studie ausgeschlossen. Demzufolge wurden in der Studie TACKLE ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz betrachtet.

Insgesamt wurden 910 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Tixagevimab/Cilgavimab wurde in der Studie TACKLE gemäß der Fachinformation verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art bis Tag 29. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Nachbeobachtung betrug gemäß Studienplanung endpunktspezifisch 29 oder 169 Tage. Endpunkte zu UEs werden darüber hinaus bis Tag 457 beobachtet.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation

Der pU legt die Ergebnisse einer präspezifizierten Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die die Studienmedikation gemäß Fachinformation innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und zu Studienbeginn nicht hospitalisiert waren. Diese umfasst insgesamt 834 Patientinnen und Patienten von denen 413 mit Tixagevimab/Cilgavimab und 421 mit Placebo behandelt wurden.

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation entspricht nicht vollständig der vorliegenden Fragestellung. Zum einen umfasst sie zu circa 10 % Patientinnen und Patienten mit einem geringen Risiko für einen schweren Verlauf. Diese Patientinnen und Patienten sind nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst. Für die vorliegende Fragestellung wäre eine Auswertung derjenigen Teilpopulation, für die ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf vorliegt geeigneter. Die Ergebnisse aus den im Dossier vorliegenden Subgruppenanalysen zeigen jedoch, dass die in der vom pU vorgelegten Teilpopulation enthaltenen Patientinnen und Patienten mit einem geringen Risiko für einen schweren Verlauf keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Darüber hinaus sind Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn zur Isolierung hospitalisiert wurden (< 8 % der Studienpopulation) nicht von der vom pU vorgelegten Teilpopulation umfasst. Der pU geht bei diesen Patientinnen und Patienten von einer potenziellen Verzerrung der Studienergebnisse durch die sich im Studienverlauf ändernde medizinische Behandlung von COVID-19 aus. Daher wurden diese Patientinnen und Patienten am 05.07.2021 mit Amendment 6 zum Studienprotokoll von der Analysepopulation ausgeschlossen.

Insgesamt wird die Relevanz der vom pU vorgelegten Teilpopulation nicht infrage gestellt und die Ergebnisse werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 sind in der Regel keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem

Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) einzubeziehen.

Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie TACKLE stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zwar liegen gemäß Leitlinie auch Empfehlungen zu weiteren spezifischen antiviralen Substanzen für die Frühphase von COVID-19 bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor, die in der Studie nicht erlaubt waren bzw. nicht zum Einsatz kamen. Allerdings wird diesen Therapieoptionen gemäß Leitlinien lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Verlauf der Pandemie insbesondere mit der Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-CoV-2 durch Impfungen und vorangegangene Virusexpositionen sowie dem Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität stetig verändert. Dass spezifische antivirale Substanzen in der Studie TACKLE nicht zum Einsatz kamen, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher insgesamt ohne Konsequenz.

Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie oben beschrieben, wurden in die Studie TACKLE nur nicht geimpfte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung aufgrund von Impfungen und ggf. vorangegangener Virusexposition bereits eine vollständige Immunisierung entsprechend der Definition der Ständigen Impfkommission (STIKO) auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen entsprechend der Definition der STIKO kann allerdings weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung bestehen. Gleiches gilt gemäß Angaben der Fachgruppe COVRIIN für Patientinnen und Patienten bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten, die kein ausreichendes Impfansprechen zeigen und daher nicht vollständig immunisiert sind, wurden in den für die Nutzenbewertung vorliegenden Studien nicht eingeschlossen. Ebenso nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf zur Folge haben. Ein Evidenztransfer von ungeimpften Patientinnen und Patienten der Studie TACKLE auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist plausibel. Es

bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Etwa 14 % der Patientinnen und Patienten in der Studie TACKLE wiesen einen positiven Serum-Status bezgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn auf. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass von jenen Patientinnen und Patienten für die zu Studienbeginn ein positiver Serum-Status vorlag nur bei einer Person im Kontrollarm eine vorherige COVID-19-Erkrankung diagnostiziert wurde. Es bleibt unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit positivem Serum-Status mit Genesenen nach einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung, die im aktuellen Versorgungskontext einen Großteil der Population des vorliegenden Anwendungsgebiets darstellen, vergleichbar sind.

In Modul 4 A macht der pU keine Angaben dazu, welche Virusvariante bei den in die Studie TACKLE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss vorlag. Aus den Unterlagen zur Studie TACKLE geht jedoch hervor, dass ca. 38 % der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Sequenzierungsdaten zur Verfügung standen, mit der Alpha-Variante infiziert waren. Weitere häufig nachgewiesene Varianten waren B.1.1.519 (19 %), Gamma (12 %) und Delta (10 %). Die aktuell vorherrschende SARS-CoV-2-Variante Omikron wurde unter den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern nicht festgestellt. Gemäß Fachinformation zeigt Tixagevimab/Cilgavimab in vitro eine antivirale Aktivität gegen die Omikron-Variante BA.2, während Omikron-Varianten BA.1, BA.1.1, BA.4 und BA.5 eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tixagevimab/Cilgavimab aufweisen. Gegenüber der neu aufgetretenen BA.5-Sublinie BQ.1.1 liegt in vitro hingegen keine Neutralisationsaktivität vor. Auf Basis der Studie TACKLE sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität von Tixagevimab/Cilgavimab vorliegt.

Zusammenfassend sind auf Basis der Studie TACKLE Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die noch keine Impfung gegen COVID-19 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen COVID-19 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Zudem sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt.

Weitere Einschränkung der Studienpopulation

Gemäß Studienplanung wurden in die Studie TACKLE ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Daten zu Kindern und Jugendlichen legt der pU nicht vor und liefert auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit auf Jugendliche ab 12 Jahren. Eine Aussage zum Zusatznutzen ist auf Grundlage der vorliegenden Daten ausschließlich für Erwachsene mit COVID-19 möglich.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zur Gesamtmortalität, die Endpunkte zur Morbidität und den Endpunkt Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende UEs (SUEs) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Die Auswertungen berücksichtigen zwar nicht die Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden. Aufgrund der breitgefächerten COVID-19-Symptomatik ist jedoch naheliegend, dass weitere Ereignisse erfasst sind, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können.

Wie bereits beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie TACKLE eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie TACKLE können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schwere COVID-19

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

ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache

Für den Endpunkt Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Rückkehr zu normaler Gesundheit

Für den Endpunkt Rückkehr zu normaler Gesundheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

COVID-19-Symptomatik

Für den Endpunkt COVID-19-Symptomatik liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Ereignisse im Endpunkt Abbruch wegen UEs auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Wie bereits beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen COVID-19 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen COVID-19 vorliegt bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

Zudem bezieht sich die Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. Gemäß Fachinformation weist Tixagevimab/Cilgavimab in vitro eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den SARS-CoV-2-Varianten Omikron BA.1, BA1.1, BA.4 und BA.5. auf. Es bleibt unklar, ob die in der Studie TACKLE beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung hauptsächlich kursierenden Virusvarianten BA.5 oder einer BA.5-Sublinie infiziert sind.

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, liegen keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab somit nicht belegt.

In der Gesamtschau zeigen sich für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, ausschließlich 1 positiver Effekt von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe: Für den Endpunkt schwere COVID-19 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab.

Tabelle 3: Tixagevimab/Cilgavimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^f
		Patientinnen und Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. 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>d. Seit kurzer Zeit sind die intravenös zu applizierenden Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Remdesivir und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>e. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patienten sind sowohl im Interventionsarm, als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>f. Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. Gemäß Fachinformation weist Tixagevimab/Cilgavimab eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den SARS-CoV-2-Varianten Omikron BA.4 und BA.5 auf. Es bleibt unklar, ob die in der Studie TACKLE beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die mit dem zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Virusvariante BA.5 oder einer BA.5-Sublinie infiziert sind.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.