

# Tixagevimab/Cilgavimab (COVID-19) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The top segment is a dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG'. The other segments are in lighter shades of blue and grey.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A22-111

Version: 1.0

Stand: 12.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1493

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Tixagevimab/Cilgavimab (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

17.10.2022

## **Interne Projektnummer**

A22-111

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Matthias Hecker, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen

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**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Kai Lucaßen
- Nadia Abu Rajab
- Merlin Bittlinger
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Ulrike Seay

### **Schlagwörter**

Tixagevimab, Cilgavimab, COVID-19, Nutzenbewertung, NCT04723394

### **Keywords**

Tixagevimab, Cilgavimab, COVID-19, Benefit Assessment, NCT04723394

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund ..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments ..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie ..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Tixagevimab/Cilgavimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Tixagevimab/Cilgavimab wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

### **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 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.

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 erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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.

### 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](http://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

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
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
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. 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
Hecker, Matthias	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>I.4</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.6</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.16</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.18</b>
<b>I 3.1 Eingeschlossene Studien .....</b>	<b>I.20</b>
<b>I 3.2 Studiencharakteristika .....</b>	<b>I.20</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.34</b>
<b>I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>I.34</b>
<b>I 4.2 Verzerrungspotenzial.....</b>	<b>I.38</b>
<b>I 4.3 Ergebnisse .....</b>	<b>I.39</b>
<b>I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....</b>	<b>I.43</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.45</b>
<b>I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....</b>	<b>I.45</b>
<b>I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.47</b>
<b>I 6 Literatur.....</b>	<b>I.49</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.51</b>
<b>I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>I.52</b>
<b>I Anhang C Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....</b>	<b>I.55</b>
<b>I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.56</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab .....	I.6
Tabelle 3: Tixagevimab/Cilgavimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens. I.	14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab .....	I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo .....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	I.21
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	I.23
Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien ( $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (Studie TACKLE).....	I.27
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	I.29
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	I.33
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo .....	I.35
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	I.38
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	I.40
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	I.41
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo .....	I.46
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.47
Tabelle 17: Tixagevimab/Cilgavimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.48
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo ....	I.53
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo ..	I.54

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit bis Tag 29 – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo, Studie TACKLE .....	I.55

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
STIKO	Ständige Impfkommission
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

## 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 <sup>a</sup>
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 <sup>b</sup> , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht <sup>c</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d, e</sup>
<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>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>	

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  $\leq 3$  Tage vor Studienbeginn bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen. Die Symptome mussten  $\leq 7$  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  $\geq 92$  % 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 <sup>b</sup> , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht <sup>c</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d, e</sup>	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>f</sup></li> </ul>
		Patientinnen und Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<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.



## I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab

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

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 [2] 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 [3]. Gegenüber der neu aufgetretenen BA.5-Sublinie BQ.1.1 liege in vitro hingegen keine Neutralisationsaktivität vor [3].

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tixagevimab/Cilgavimab (Stand zum 22.09.2022)
- bibliografische Recherche zu Tixagevimab/Cilgavimab (letzte Suche am 22.09.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tixagevimab/Cilgavimab (letzte Suche am 22.09.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tixagevimab/Cilgavimab (letzte Suche am 22.09.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tixagevimab/Cilgavimab (letzte Suche am 07.11.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

In Übereinstimmung mit dem pU wird die Studie TACKLE in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Darüber hinaus ist die Studie ACTIV-2 für die Bewertung potenziell relevant, wird jedoch vom pU nur ergänzend dargestellt und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht und wird im Folgenden begründet.

#### **Studie ACTIV-2 wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen**

Bei der Studie ACTIV-2 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, adaptive, randomisierte Phase-2/3 Plattform-Studie zum Vergleich von mehreren Prüfpräparaten gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, u. a. wird der Vergleich von Tixagevimab/Cilgavimab mit Placebo untersucht. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit mittels molekularer Diagnostik  $\leq 10$  Tage vor Studienbeginn bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen. Die Symptome mussten  $\leq 7$  Tage vor dem Studieneinschluss eingesetzt haben und mussten innerhalb von 24 Stunden vor Studienbeginn noch bestehen. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation (Patientinnen und Patienten, die ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufwiesen) umfasst insgesamt 66 Patientinnen und Patienten, wobei 33 Patientinnen und Patienten mit Tixagevimab/Cilgavimab und 33 mit Placebo behandelt wurden.

Der pU stellt die Studie ACTIV-2 lediglich ergänzend dar und zieht die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Er begründet dies mit der geringen Patientenzahl und den wenigen Ereignissen bei den betrachteten Endpunkten. Im Vergleich zu der deutlich größeren Studie TACKLE, die er für die Nutzenbewertung heranzieht, habe die Studie ACTIV-2 nur einen geringen Einfluss auf den jeweiligen Effektschätzer einer Metaanalyse.

Ungeachtet des Vorgehens des pU fehlen im Dossier jegliche Angaben zu den Begleittherapien die den Patientinnen und Patienten während der Studie verabreicht wurden. Somit lässt sich nicht einschätzen, inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, in der Studie ACTIV-2 umgesetzt wurde. Darüber hinaus enthält das Dossier nur wenige Informationen zum herangezogenen Datenschnitt. So lässt sich den Angaben im Dossier des pU nicht entnehmen, ob es sich um einen geplanten Datenschnitt handelt bzw. ob die Patientinnen und Patienten die vorgesehenen Beobachtungszeiten abgeschlossen haben. Die Relevanz der Studie ACTIV-2 für die vorliegende Nutzenbewertung lässt sich aus diesen Gründen nicht hinreichend sicher einschätzen.

Unabhängig von den vorab genannten Punkten umfasst die relevante Patientenpopulation der Studie ACTIV-2 (N = 66) nur knapp 8 % der Patientenzahl der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie TACKLE (N = 834). Übereinstimmend mit dem pU wird deshalb nicht davon ausgegangen, dass mögliche Ergebnisse der Studie ACTIV-2 einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hätten. Der Ausschluss der Studie ACTIV-2 für die vorliegende Nutzenbewertung ist somit ohne fazitrelevante Konsequenz.

### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
Studie D8851C0 (TACKLE <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [4]	ja [5-7]	ja [8,9]

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

### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
TACKLE	RCT, doppelblind <sup>b</sup> , parallel	nicht hospitalisierte <sup>c</sup> Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit akuter COVID-19 <sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ WHO-Score der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von &gt; 1 und &lt; 4<sup>e</sup></li> <li>▪ leichte bis mittelschwere COVID-19-Symptome ≤ 7 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation<sup>f</sup></li> <li>▪ Symptome innerhalb von 24 Stunden vor Studienbeginn<sup>g</sup></li> <li>▪ Sauerstoffsättigung von ≥ 92 %, die innerhalb von 24 Stunden vor Tag 1 in Ruhe gemessen wurde<sup>e</sup></li> </ul>	Tixagevimab/Cilgavimab (N = 456) Placebo (N = 454)  relevante Teilpopulation <sup>h</sup> : Tixagevimab/Cilgavimab (n = 413) Placebo (n = 421)	Screening: < 1 Tag Behandlung: 1 Tag Beobachtung: maximal 457 Tage	95 Studienzentren in: Argentinien, Brasilien, Deutschland, Großbritannien, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA  01/2021–laufend  Datenschnitte: ▪ 1. Datenschnitt: 21.08.2021 (primärer Datenschnitt) <sup>i</sup> ▪ 2. Datenschnitt: 14.01.2022 <sup>j</sup>	primär: kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art bis Tag 29  sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Es bestand die Möglichkeit, auf Wunsch 30 Tage nach Erhalt der Studienmedikation eine COVID-19-Impfung zu erhalten. Wenn dies der Fall war, konnte die Verblindung gemäß dem Verfahren zur Entblindung der Studie aufgehoben werden. Patientinnen und Patienten, die entblindet wurden, um geimpft zu werden, sollten nach der Entblindung in der Studie bleiben.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten in Japan und Russland durften gemäß lokaler Richtlinien zu Studienbeginn zu Beobachtungszwecken hospitalisiert werden.</p> <p>d. Dokumentierter positiver SARS-CoV-2 PCR-Test aus einer Probe, die <math>\leq 3</math> Tage vor Aufnahme in die Studie entnommen wurde</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die einen WHO-Score der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von <math>&lt; 4</math> aufweisen benötigen keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr. Sofern Patientinnen und Patienten aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung dauerhaft eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erhielten, konnten diese dennoch in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>f. Leichte bis mittelschwere Symptome umfassen: subjektives Fieber oder fiebriges Gefühl, Husten, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden in Ruhe oder bei Aktivität, Halsschmerzen, körperliche Schmerzen oder Muskelschmerzen/Muskelkater, Ermüdung, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, nasale Obstruktion oder verstopfte Nase, Nasenausfluss, neuer Verlust von Geschmack oder Geruch, Übelkeit oder Erbrechen, Diarrhö, dokumentierte Körpertemperatur <math>&gt; 37,8^{\circ}\text{C}</math>, neu auftretende Verwirrtheit (nur bei Teilnehmern <math>\geq 60</math> Jahre), Appetitlosigkeit oder verringerte Nahrungsaufnahme (nur bei Teilnehmern <math>\geq 60</math> Jahre), erhöhter Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff (nur für Teilnehmer, die zu Beginn der Behandlung zusätzlichen Sauerstoff erhielten)</p> <p>g. Symptome innerhalb 24 Stunden vor Studienbeginn: Husten, Halsschmerzen, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden in Ruhe oder bei Aktivität, Körperliche Schmerzen oder Muskelschmerzen/Muskelkater, Ermüdung, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Nasale Obstruktion oder verstopfte Nase, Nasenausfluss, Übelkeit oder Erbrechen, Diarrhö, Neuer Verlust von Geschmack oder Geruch</p> <p>h. präspezifizierte Teilpopulation, die das Prüfpräparat <math>\leq 7</math> Tage nach Auftreten der Symptome erhielt und bei Studienbeginn (<math>\leq</math> Tag 1) nicht zur Isolierung ins Krankenhaus eingeliefert wurden</p> <p>i. Interimsanalyse 30 Tage nach dem Auftreten von 43 primären Endpunktereignissen</p> <p>j. Datenschnitt, zu dem alle randomisierten Patientinnen und Patienten bis Tag 169 beobachtet wurden</p> <p>CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; i. m.: intramuskulär; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
TACKLE	Tixagevimab 300 mg, i. m. + Cilgavimab 300 mg, i. m., 1-malig an Tag 1 als 2 separate aufeinanderfolgende Injektionen	Placebo i. m. 1-malig an Tag 1 als 2 separate aufeinanderfolgende Injektionen
<p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zusätzliche Standardtherapie gemäß lokaler Richtlinien zur Behandlung von COVID-19</li> <li>▪ weitere Therapien wie erforderlich</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Impfungen aller Art während der Studie<sup>b</sup></li> <li>▪ COVID-19-Rekonvaleszentenplasma</li> <li>▪ systemische Steroide (z. B. Prednison, Dexamethason) oder inhalative Steroide ≤ 30 Tage vor Studienbeginn<sup>c</sup></li> <li>▪ mechanische Beatmung</li> <li>▪ jegliche Prüfpräparate ≤ 90 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor Randomisierung</li> <li>▪ HIV-Proteasehemmer während der Studie<sup>c</sup></li> <li>▪ Hydroxychloroquin während der Studie<sup>c</sup></li> <li>▪ Chloroquin und Ivermectin während der Studie<sup>d</sup></li> <li>▪ chirurgische Eingriffe ≤ 7 Tage vor Studienbeginn</li> </ul>		
<p>a. Als Therapie mit konstanter Dosierung, die 30 Tage vor Studienbeginn begonnen wurde  b. Impfungen einschließlich gegen SARS-CoV-2 waren ab 30 Tagen nach Gabe der Studienmedikation erlaubt. Influenzaimpfungen konnten zu jedem Zeitpunkt verabreicht werden.  c. Bei konstanter Dosierung zur Behandlung einer vor Studieneintritt bestehender Erkrankung erlaubt  d. Erlaubt für Behandlung einer Parasiteninfektion</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; i. m.: intramuskulär;  RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

Bei der Studie TACKLE handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) 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. Dieses war in der Studie anhand der Risikofaktoren Alter ≥ 65 Jahre, Krebs, chronische Lungenkrankheit/Asthma, Adipositas, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, chronische Nierenerkrankung, geschwächtes Immunsystem (durch Organtransplantation, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immundefekte, humanes



Immundefizienzvirus [HIV], Verwendung von Kortikosteroiden oder anderer immunsuppressiver Medikamente), chronische Lebererkrankung, Sichelzellenanämie und Rauchen definiert. Diese Kriterien sind insgesamt angemessen für die Beurteilung des Risikos für einen schweren Verlauf [10]. 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. Eine Stratifizierung erfolgte nach dem Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung (hohes Risiko vs. niedriges Risiko) und der Zeit seit Auftreten der Symptome ( $\leq 5$  vs.  $> 5$  Tage). Ca. 90 % der Patientinnen und Patienten wiesen entsprechend der oben genannten Kriterien ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf auf.

Tixagevimab/Cilgavimab wurde in der Studie TACKLE gemäß der Fachinformation verabreicht [2].

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.

Gemäß Studienprotokoll wurde 30 Tage nach dem Auftreten von 43 primären Endpunktereignissen eine Interimsanalyse durchgeführt. Dieser 1. Datenschnitt erfolgte am 21.08.2021. Der 2. Datenschnitt vom 14.01.2022 umfasst die Beobachtungen aller randomisierten Patientinnen und Patienten bis Tag 169. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Analysen zum 2. Datenschnitt herangezogen.

### ***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 (siehe Tabelle 9). 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.

Gemäß der aktuellen Bewertung der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) beim Robert Koch-Institut (RKI) (Stand 22.11.2022) stehen neben Tixagevimab/Cilgavimab mit Sotrovimab ein weiterer monoklonaler Antikörper sowie die Virostatika Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir und Remdesivir als antivirale Therapie in der Frühphase von COVID-19 bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zur Verfügung [3]. Für Molnupiravir liegt zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor. Die Empfehlungen der Fachgruppe COVRIIN decken sich im Wesentlichen mit den Empfehlungen der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung aktuellen Leitlinien (S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 [Stand 12.09.2022] und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) [Stand 04.02.2022] [11,12]. In den Leitlinien wird diesen Substanzen allerdings lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Dies wird vor allem durch das Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität und

der gesteigerten Immunkompetenz der Bevölkerung begründet, welche durch Impfung sowie vorangegangene Virusexposition gefördert wird. Insgesamt ist das aktuelle Risiko wegen einer SARS-CoV-2-Infektion eine stationäre oder ambulante Therapie zu benötigen, längerfristige Einschränkungen der Lebensqualität zu erfahren oder zu versterben gemäß Angaben in der S3-Leitlinie daher nur schwer quantifizierbar [11]. Die Auswahl der geeigneten Therapie sollte gemäß Leitlinien als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von individuellem Risikoprofil, Immunisierungsstatus, Komorbiditäten, Verfügbarkeit und Kontraindikationen erfolgen. Dies spiegelt sich auch in der Bewertung der Fachgruppe COVRIIN mit aktuellerem Stand (22.11.2022) wider, die neben dem Immunisierungsstatus bei den Vorschlägen für die Auswahl der antiviralen Therapie auch die Neutralisationsaktivität gegen die derzeit vorherrschenden Virusvarianten mit einfließen lässt [3,13].

### ***Verabreichte Begleittherapien***

In der Studie TACKLE sollte die COVID-19-Therapie gemäß lokalen Standards erfolgen. Jedoch gab es hierbei Einschränkungen. Der Einsatz von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma gegen SARS-CoV-2 war in der Studie nicht erlaubt. Außerdem war der Einsatz von Hydroxychloroquin oder Chloroquin nicht gestattet. Einige der monoklonalen Antikörper bzw. antiviralen Wirkstoffe zur Behandlung von COVID-19 standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung zudem noch nicht zur Verfügung.

Darüber hinaus gab es keine weiteren Einschränkungen oder spezifischen Vorgaben für die Begleitbehandlung.

Angaben zu den in der TACKLE-Studie verabreichten Begleittherapien, die  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm erhielten, sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien ( $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (Studie TACKLE) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Tixagevimab/Cilgavimab	Placebo
	N = 413	N = 421
<b>TACKLE<sup>a</sup></b>		
Gesamt	351 (85,0)	362 (86,0)
ACE-Hemmer, rein	44 (10,7)	32 (7,6)
Enalapril	21 (5,1)	15 (3,6)
Sympathomimetika in Kombination mit Glukokortikoiden (ausgenommen Anticholinergica)	21 (5,1)	18 (4,3)
Angiotensin II-Rezeptorantagonisten	51 (12,3)	53 (12,6)
Losartan	31 (7,5)	24 (5,7)
Anilide	143 (34,6)	142 (33,7)
Paracetamol	140 (33,9)	142 (33,7)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv	29 (7,0)	31 (7,4)
Biguanide	36 (8,7)	46 (10,9)
Metformin	33 (8,0)	43 (10,2)
Dihydropyridin-Derivate	16 (3,9)	22 (5,2)
Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren	18 (4,4)	29 (6,9)
Glucocorticoide	41 (9,9)	71 (16,9)
Dexamethason	17 (4,1)	42 (10,0)
HeparinGruppe	32 (7,7)	43 (10,2)
Enoxaparin	22 (5,3)	28 (6,7)
HMG-CoA-Reduktasehemmer	36 (8,7)	38 (9,0)
Makrolide	33 (8,0)	33 (7,8)
Azithromycin	17 (4,1)	22 (5,2)
Mukolytika	27 (6,5)	32 (7,6)
Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein	26 (6,3)	28 (6,7)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	17 (4,1)	27 (6,4)
Andere virale Impfstoffe	25 (6,1)	56 (13,3)
Vaxzevria	9 (2,2)	23 (5,5)
Tozinameran	6 (1,5)	23 (5,5)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin	33 (8,0)	41 (9,7)
Acetylsalicylsäure	27 (6,5)	37 (8,8)
Gestagene	29 (7,0)	37 (8,8)
Propionsäure-Derivate	68 (16,5)	70 (16,6)
Ibuprofen	54 (13,1)	56 (13,3)
Protonenpumpenhemmer	38 (9,2)	40 (9,5)
Omeprazol	25 (6,1)	25 (5,9)

Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien ( $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (Studie TACKLE) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Tixagevimab/Cilgavimab N = 413	Placebo N = 421
Selektive Beta <sub>2</sub> -Adrenozeptoragonisten	41 (9,9)	39 (9,3)
Salbutamol	33 (8,0)	24 (5,7)
Schilddrüsenhormone	24 (5,8)	19 (4,5)
Sauerstoff	18 (4,4)	45 (10,7)
Vitamin D und Analoga	52 (12,6)	57 (13,5)
Vitamin D NOS	28 (6,8)	33 (7,8)
Colecalciferol	21 (5,1)	23 (5,5)

a. Daten basieren auf Angaben zum 1. Datenschnitt (21.08.2021). Daten zum 2. Datenschnitt standen für die Nutzenbewertung nicht zur Verfügung.  
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie TACKLE insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Diese wurden in beiden Studienarmen etwa gleich häufig verabreicht. Weitere in der Studie häufig eingesetzte Begleittherapien spiegeln die Grunderkrankungen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf wider.

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, wie oben beschrieben, 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.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	TACKLE	
	Tixagevimab/ Cilgavimab	Placebo
	N <sup>a</sup> = 413	N <sup>a</sup> = 421
Alter [Jahre], MW (SD)	46 (15)	46 (15)
Alter [Jahre], n (%)		
< 65 Jahre	364 (88)	369 (88)
≥ 65 Jahre	49 (12)	52 (12)
Geschlecht [w / m], %	55/45	49/51
Geografische Region, n (%)		
USA	63 (15)	37 (9)
Lateinamerika	171 (41)	204 (48)
Asien	6 (1)	3 (1)
Europa	173 (42)	177 (42)
WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19, n (%)		
2	376 (91)	379 (90)
3	37 (9)	42 (10)
Serum-Status bezgl. SARS-CoV-2, n (%)		
positiv	52 (13)	62 (15)
negativ	353 (85)	351 (83)
keine Angabe	8 (2)	8 (2)
Zeit seit Auftreten der Symptome [Tage]		
MW (SD)	4,8 (1,6)	4,9 (1,6)
Zeit seit Auftreten der Symptome, n (%)		
≤ 5 Tage	255 (62)	253 (60)
> 5 Tage	158 (38)	168 (40)
Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf <sup>b</sup> , n (%)		
hoch	370 (90)	377 (90)
niedrig	43 (10)	44 (10)
Raucherstatus, n (%)		
aktueller Raucher	88 (21)	88 (21)
ehemaliger Raucher	77 (19)	86 (20)
nie Raucher	248 (60)	247 (59)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	29 (6)	29 (7)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	TACKLE	
	Tixagevimab/ Cilgavimab	Placebo
	N <sup>a</sup> = 413	N <sup>a</sup> = 421
COVID-19-Komorbiditäten n (%)		
keine Komorbidität	47 (11)	50 (12)
≥ 1 Komorbidität	366 (89)	371 (88)
Krebs	16 (4)	13 (3)
chronische Lungenkrankheit/Asthma	55 (13)	48 (11)
Adipositas	185 (45)	179 (43)
Bluthochdruck	118 (29)	108 (26)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	37 (9)	35 (8)
Diabetes	44 (11)	51 (12)
chronische Nierenerkrankung	9 (2)	6 (1)
geschwächtes Immunsystem	21 (5)	23 (5)
chronische Lebererkrankung	4 (1)	9 (2)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
<p>a. Anzahl an Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht hospitalisiert waren. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Alter ≥ 65 Jahre, Krebs, chronische Lungenkrankheit/Asthma, Adipositas, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, chronische Nierenerkrankung, geschwächtes Immunsystem (durch Organtransplantation, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immundefekte, HIV, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderer immunsuppressiver Medikamente), chronische Lebererkrankung, Sichelzellenanämie, Rauchen</p> <p>c. Angaben zu den häufigsten Abbruchgründen liegen lediglich für alle randomisierten Patientinnen und Patienten vor (456 vs. 454). Davon haben 23 (Interventionsarm) vs. 34 (Kontrollarm) die Studie abgebrochen. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: eine Rücknahme der Einwilligungserklärung (2,6 % vs. 3,5 %), Tod (1,5 % vs. 1,3 %) und Lost-to Follow-up (0,7 % vs. 1,7 %).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; i. m.: intramuskulär; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studienarmen der Studie TACKLE weitgehend vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten in der Studie TACKLE waren zum Studieneintritt im Mittel etwa 46 Jahre alt. Der Anteil der Frauen an der Studienpopulation lag bei ungefähr der Hälfte. Bei

ca. 60 % der Patientinnen und Patienten lagen Symptome  $\leq 5$  Tage vor Studienbeginn vor. Die häufigsten Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren Adipositas (ca. 44 %) gefolgt von Rauchen (aktuell und ehemals) (ca. 40 %) und Bluthochdruck (27 %).

### **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) [14] 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 [14] 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 [3]. Patientinnen und Patienten, die kein ausreichendes Impfansprechen zeigen und daher nicht vollständig immunisiert sind, wurden in die für die Nutzenbewertung vorliegende Studie 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

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 [2]. Gegenüber der neu aufgetretenen BA.5-Sublinie BQ.1.1 liegt laut Angaben der Fachgruppe COVRIIN in vitro hingegen keine Neutralisationsaktivität vor [3]. 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.

### **Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TACKLE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht davon aus, dass sich die Resultate der Studie TACKLE ausreichend auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Er begründet dies mit der Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit den im deutschen Versorgungskontext vom RKI definierten Risikogruppen für schwere Verläufe wie unter anderem ältere Personen, (stark) adipöse Menschen oder Personen mit bestimmten Vorerkrankungen des Herzkreislaufsystems, der Lunge oder Nieren oder mit Diabetes mellitus. Darüber hinaus gibt der pU an, dass sich weder der Wirkmechanismus noch die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Tixagevimab/Cilgavimab zwischen Erwachsenen und Jugendlichen unterscheiden, weshalb die Ergebnisse zu erwachsenen Patientinnen und Patienten in den vom pU vorgelegten Studien sich auch auf Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg übertragen ließen.

Der pU beschreibt, dass der Kontext der SARS-CoV-2 Erkrankung zum aktuellen Zeitpunkt sich bereits vom Zeitpunkt der Studiendurchführung unterscheidet. Er führt aus, dass zwar weiterhin Veränderungen der Erkrankung zu erwarten seien, aber die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegen die aktuell vorherrschenden Sublinien der Omikron-Variante weiterhin gegeben sei. Wie bereits in Abschnitt I 3.2 beschrieben, weicht diese Einschätzung des pU von den Angaben der Fachinformation und Angaben der Fachgruppe COVRIIN ab.

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

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - schwere COVID-19
  - Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache
  - Rückkehr zu normaler Gesundheit
  - COVID-19-Symptomatik
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs
  - Abbruch wegen UEs
  - Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Schwere COVID-19 <sup>b</sup>	Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache	Rückkehr zu normaler Gesundheit	COVID-19-Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs <sup>c</sup>	Schwere UEs <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs	Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle	Weitere spezifische UEs
TACKLE	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	nein <sup>d</sup>	ja	nein <sup>d</sup>	nein <sup>f</sup>
<p>a. Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 169                      b. Eine schwere COVID-19 wurde definiert als das Auftreten von Pneumonie, Hypoxämie, oder eines WHO-Scores auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 <math>\geq 5</math> bis einschließlich Tag 29.                      c. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden (definiert als PT COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion, post-akutes COVID-19-Syndrom)                      d. keine geeigneten Daten vorhanden, zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext                      e. Endpunkt nicht erhoben                      f. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in den relevanten Studien aufgetretenen UEs identifiziert.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

## Morbidität

### Schwere COVID-19

In der Studie TACKLE ist der Endpunkt schwere COVID-19 operationalisiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse bis Tag 29:

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

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

Operationalisierung mit den Ergebnissen der Erhebung von schwerer COVID-19 operationalisiert als Hospitalisierung wegen COVID-19 (ergänzend dargestellt) vergleichbar. Daher werden die Ergebnisse dieser Operationalisierung für die Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Weitere Endpunkte zur Morbidität***

Der pU legt in Modul 4 seines Dossiers Auswertungen zu weiteren Endpunkten vor, die aus seiner Sicht die Progression der Erkrankung abbilden. Dies sind Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache sowie der Endpunkt Ateminsuffizienz. Diese Endpunkte werden bereits über den Endpunkt schwere COVID-19 abgebildet, und werden deswegen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, die Ergebnisse sind ergänzend in Tabelle 13 dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird als weiterer Morbiditätsendpunkt die Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache bis Tag 29 herangezogen, da diese eine weitere Krankheitsprogression darstellt. Auf eine ergänzende Darstellung der ebenfalls vorliegenden Ergebnisse dieses Endpunkts zu Tag 169 wird verzichtet, da die Ergebnisse zu Tag 29 und Tag 169 annähernd identisch sind.

### ***Rückkehr zu normaler Gesundheit***

Der Endpunkt Rückkehr zu normaler Gesundheit sollte in der Studie TACKLE täglich von Tag 1 bis einschließlich Tag 29 anhand einer binären Bewertung (ja / nein) für den Zeitraum der letzten 24 Stunden auf Basis der Einschätzung der Patientinnen und Patienten erhoben werden. In der Studie TACKLE war die Zeit bis zur Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand operationalisiert als die Zeit bis zu dem Tag an dem nach Einschätzung der Patientinnen und Patient der gewohnte Gesundheitszustand zurückgekehrt war. Die Ergebnisse dieser Operationalisierung werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

### ***COVID-19 Symptomatik***

Die in die Studie TACKLE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben täglich über 28 Tage ihre Körpertemperatur und folgende COVID-19-Symptome erhoben:

- Kurzatmigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Schüttelfrost
- Husten
- Müdigkeit
- Muskelschmerzen
- körperliche Schmerzen
- Kopfschmerzen

- Verlust des Geschmackssinns
- Verlust des Geruchsinns
- Halsschmerzen
- verstopfte Nase
- laufende Nase
- Übelkeit
- Erbrechen
- Diarrhö

Die Schwere jedes der Symptome wurde auf einer Skala von 0 bis 4 (0: nicht erfahren; 1: mild; 2: moderat; 3: schwer; 4: Krankenhausaufenthalt) bewertet. Der pU legt zum einen Auswertungen der Mittelwertdifferenzen jedes einzelnen Symptoms vor, zum anderen Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung mindestens eines der Symptome um  $\geq 1$  innerhalb von 28 Tagen. Die vom pU vorgelegten Analysen sind nicht sinnvoll interpretierbar, da sich keine Aussagen über die Symptombelastung der Patientinnen und Patienten treffen lassen. Dies betrifft sowohl die Betrachtung einzelner Symptome als auch die vorgelegte Responderanalyse. So werden in der Responderanalyse ausschließlich Ereignisse berücksichtigt, bei denen sich bereits bestehende Symptome verschlechtert haben, nicht aber verbesserte oder neu aufgetretene Symptome. Für die Nutzenbewertung relevant wären bspw. Auswertungen einer Linderung aller Symptome, um insgesamt eine Aussage darüber treffen zu können, wie viele Patientinnen und Patienten nicht mehr oder nur noch leicht von Symptomen betroffen sind (siehe bspw. Dossierbewertung A22-64 zu Nirmatrelvir/Ritonavir [16]). Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Schwere UEs*

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

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle*

Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle wurden in der Studie TACKLE zwar erfasst, jedoch nicht anhand präspezifizierter Kriterien. Darüber hinaus ist unklar, welche Ereignisse in die vom pU vorgelegten Auswertungen eingegangen sind. Daher werden die vom pU vorgelegten Auswertungen des Endpunkts nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

## I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Schwere COVID-19 <sup>b</sup>	Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache	Rückkehr zu normaler Gesundheit	COVID-19 Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs <sup>c</sup>	Schwere UEs <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs	Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle	Spezifische UEs
TACKLE	N	N	N	N	N	- <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	- <sup>d</sup>	N	- <sup>d</sup>	-

a. Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 169  
b. eine schwere COVID-19 wurde definiert als das Auftreten von Pneumonie, Hypoxämie, oder eines WHO-Scores auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19  $\geq 5$   
c. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden (definiert als PT COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion, post-akutes COVID-19-Syndrom)  
d. keine geeigneten Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
e. Endpunkt nicht erhoben  
f. Die Auswertungen berücksichtigen zwar nicht die Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden, aber aufgrund der breitgefächerten COVID-19-Symptomatik ist jedoch naheliegend, dass weitere Ereignisse enthalten sind, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2;  
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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 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.

## **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Für Patientinnen und Patienten zwischen 12 Jahren und 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, sind auf Basis der vorliegenden Auswertungen der Studie TACKLE keine Aussagen möglich (siehe Abschnitt I 3.2). Die nachfolgende Einschätzung zur Aussagesicherheit bezieht sich daher ausschließlich auf erwachsene Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre. Zudem bezieht sich die Einschätzung auf Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 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. Darüber hinaus sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt.

Wie bereits in Abschnitt I 3.2 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.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Tixagevimab/Cilgavimab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs und häufigen SUEs sind in I Anhang B dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang C dargestellt.



Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Tixagevimab/ Cilgavimab		Placebo		Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>TACKLE</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität bis Tag 169	399	4 (1,0)	407	6 (1,5)	0,68 [0,19; 2,39]; 0,547
<b>Morbidität</b>					
Schwere COVID-19 <sup>b</sup> bis Tag 29	410	16 (3,9)	419	37 (8,8)	0,44 [0,25; 0,78]; 0,005
<i>schwere Ateminsuffizienz (ergänzend dargestellt)<sup>c</sup></i> bis Tag 29	413	3 (0,7)	421	11 (2,6)	0,28 [0,08; 0,996]; 0,049
Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache bis Tag 29	413	6 (1,5)	421	11 (2,6)	0,56 [0,21; 1,48]; 0,240
<i>schwere COVID-19 (Hospitalisierung, ergänzend dargestellt)<sup>d</sup></i> bis Tag 29	413	17 (4,1)	421	40 (9,5)	-
<i>bis Tag 169</i>	413	17 (4,1)	421	40 (9,5)	0,43 [0,25; 0,75]; 0,003
<i>Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (ergänzend dargestellt)</i> bis Tag 169	413	28 (6,8)	421	48 (11,4)	0,59 [0,38; 0,93]; 0,022
COVID-19-Symptomatik				keine geeigneten Daten	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				Endpunkt nicht erhoben	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>e</sup>	413	136 (32,9)	421	147 (34,9)	-
SUEs <sup>e</sup>	413	13 (3,1)	421	13 (3,1)	1,03 [0,48; 2,19]; 0,947
schwere UEs <sup>e</sup>				keine geeigneten Daten	
Abbruch wegen UEs <sup>f</sup>	413	0 (0)	421	0 (0)	-
Überempfindlichkeits- reaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle				keine geeigneten Daten	

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Tixagevimab/ Cilgavimab		Placebo		Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<p>a. CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (<math>\leq 5</math> Tage vs. <math>&gt; 5</math> Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig)</p> <p>b. operationalisiert als das Auftreten von Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate), Hypoxämie (Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90</math> % in Raumluft und / oder schwere Atemnot), oder eines WHO-Scores auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher</p> <p>c. definiert als Bedarf an mechanischer Beatmung, ECMO, nicht invasiver Beatmung oder Sauerstoffzufuhr über eine High-Flow-Nasenkanüle</p> <p>d. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von COVID-19</p> <p>e. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden (Details siehe Tabelle 11).</p> <p>f. Dargestellt sind Abbrüche der Therapie wegen UEs; In Modul 4A legt der pU Ergebnisse zu Abbrüchen der Studie wegen UEs für die Studie TACKLE vor (3 [0,7 %] vs. 7 [1,7 %]).</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tixagevimab/ Cilgavimab		Placebo		Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tage [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tage [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>TACKLE</b>					
<b>Morbidität</b>					
Rückkehr zu normaler Gesundheit bis Tag 29	413	29 [27; 29] 270 (65,4)	421	29 [n. b.; n. b.] 266 (63,2)	1,12 [0,95; 1,33]; 0,190
<p>a. Cox-Model, stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (<math>\leq 5</math> Tage vs. <math>&gt; 5</math> Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

## **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.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet

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

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

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

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

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik**

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

#### ***Schwere COVID-19***

Ereignisse, die in den Endpunkt schwere COVID-19 eingehen (siehe Abschnitt I 4.1), sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher wird der Endpunkt schwere COVID-19 der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	1,0 % vs. 1,5 % RR: 0,68 [0,19; 2,39] p = 0,547	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
schwere COVID-19	3,9 % vs. 8,8 % RR: 0,44 [0,25; 0,78] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache	1,5 % vs. 2,6 % RR: 0,56 [0,21; 1,48] p = 0,240	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rückkehr zu normaler Gesundheit	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage): 29 vs. 29 HR: 1,12 [0,95; 1,33] p = 0,190	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
COVID-19-Symptomatik	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
-	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	3,1 % vs. 3,1 % RR: 1,03 [0,48; 2,19] p = 0,947	höherer/ geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	keine geeigneten Daten	höherer/ geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0 % RR: –	höherer/ geringerer Schaden nicht belegt
Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle	keine geeigneten Daten	höherer/ geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen  b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ schwere COVID-19: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Effekte gelten nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen.	
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2	

Wie in Abschnitt I 3.2 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 [2] weist Tixagevimab/Cilgavimab in vitro eine reduzierte Neutralisationsaktivität gegenüber den SARS-CoV-2-Varianten Omikron BA.1, BA.1.1, 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 Sauerstoffzufuhr 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 17: Tixagevimab/Cilgavimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19 <sup>b</sup> , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht <sup>c</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d, e</sup>	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>f</sup></li> </ul>
		Patientinnen und Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<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 [2] 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. 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]. 2022 [Zugriff: 04.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AstraZeneca. Fachinformation EVUSHELD 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: September. 2022.
3. Fachgruppe COVRIIN beim Robert-Koch-Institut. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion [online]. 2022 [Zugriff: 30.11.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Antivirale\\_Therapie\\_Fruehphase.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?blob=publicationFile).
4. AstraZeneca. Primary Clinical Study Report. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults. 2022.
5. AstraZeneca. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults [online]. 2021 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200368>.
6. AstraZeneca. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults [online]. 2021 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-005315-44](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005315-44).
7. AstraZeneca. Phase III Study of AZD7442 for Treatment of COVID-19 in Outpatient Adults [online]. 2022 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04723394>.
8. 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. The Lancet Respiratory Medicine 2022.
9. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report (EPAR) - Evusheld (Tixagevimab/Cilgavimab). Stand: 15.09.2022. 2022.
10. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html).

11. Kluge S, Janssens U, Welte T et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 12. September 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 15.09.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2022-09\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf).
12. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, Stand: 04. Februar 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-054l\\_S2e\\_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte\\_2022-02\\_2.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf).
13. Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante [online]. 2022 [Zugriff: 06.01.2023]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Monoklonale\\_AK.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?blob=publicationFile).
14. Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C et al. Wissenschaftliche Begründung zur COVID-19-Impfempfehlung der STIKO für Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunität. Epidemiologisches Bulletin 2022; (21): 44-51.
15. WHO Working Group on the Clinical Characterisation Management of Covid-infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis 2020; 20(8): e192-e197. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-64\\_nirmatrelvir-ritonavir\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-64_nirmatrelvir-ritonavir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

<b>Suchstrategie</b>
tixagevimab OR cilgavimab OR AZD-7442

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
tixagevimab* OR cilgavimab* OR AZD7442 OR AZD-7442 OR (AZD 7442)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
tixagevimab OR cilgavimab OR AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD 7442

## I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

Tabelle 18: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tixagevimab/Cilgavimab N = 413	Placebo N = 421
<b>TACKLE</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	153 (37,0)	178 (42,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (6,1)	28 (6,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (6,1)	25 (5,9)
Schmerzen an der Injektionsstelle	8 (1,9)	11 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	58 (14,0)	78 (18,5)
COVID-19	6 (1,5)	11 (2,6)
COVID-19-Lungenentzündung	20 (4,8)	47 (11,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (3,6)	15 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24 (5,8)	22 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (5,6)	15 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (4,6)	18 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (1,9)	12 (2,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (1,9)	12 (2,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (2,4)	15 (3,6)
Gefäßerkrankungen	7 (1,7)	13 (3,1)
Hypertonie	5 (1,2)	10 (2,4)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tixagevimab/Cilgavimab N = 413	Placebo N = 421
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>TACKLE</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	29 (7,0)	51 (12,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (4,6)	41 (9,7)
COVID-19-Lungenentzündung	17 (4,1)	35 (8,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten  b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

## I Anhang C Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

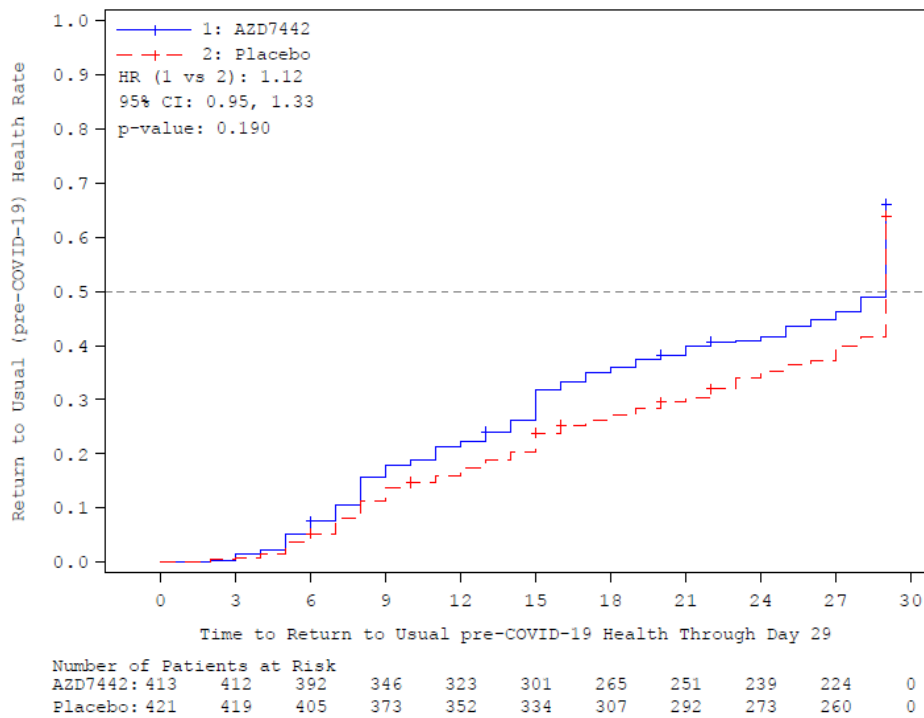


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit bis Tag 29 – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo, Studie TACKLE



## **I Anhang D 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.

*„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.“*

### **Dosierung**

#### *Behandlung*

*Die empfohlene Dosis zur Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer Coronavirus-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, beträgt 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen.*

*EVUSHELD® sollte so schnell wie möglich nach einem positiven Virustest auf SARS-CoV-2 und innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten von COVID-19-Symptomen angewendet werden.*

*Tixagevimab/Cilgavimab 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**

*In Phase-3-Studien zur Prophylaxe haben insgesamt 4.210 erwachsene Teilnehmer 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab als i. m. Injektion erhalten. Die häufigsten*

*Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$ ) waren Reaktionen an der Injektionsstelle (1,3%) und Überempfindlichkeit (1,0%).*

*In einer Phase-3-Studie zur Behandlung haben insgesamt 452 nicht-hospitalisierte erwachsene Patient:innen mit leichter bis mittelschwerer COVID-19-Erkrankung 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab als i. m. Injektion erhalten. Das Gesamtsicherheitsprofil ähnelte dem, das für die Teilnehmer berichtet wurde, die in den Studien zur Prophylaxe 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab erhielten. Die häufigste Nebenwirkung ( $\geq 1\%$ ) war eine Reaktion an der Injektionsstelle (2,4%).*

*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.*

*EVUSHELD® unterliegt der Verschreibungspflicht.“*

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
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
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.17</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.15

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
MW	Meldewoche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

## **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.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tixagevimab/Cilgavimab [1]. Demnach wird Tixagevimab/Cilgavimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf in der Ergänzung des Spektrums wirksamer verträglicher und breit einsetzbarer Wirkstoffe gegenüber den derzeit vorherrschenden Sublinien der Omikron-Variante. Dabei werden dem pU zufolge dringend therapeutische Ansätze benötigt, um die von COVID-19 verursachte Krankheitslast zu senken und das Risiko für einen schweren Verlauf weiter zu reduzieren.

### **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 Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil <sup>a</sup>	Ergebnis (Patientenzahl)
A1	Anzahl der an das RKI gemeldeten Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 im Zeitraum der Meldewoche 35 im Jahr 2021 bis einschließlich der Meldewoche 34 im Jahr 2022	-	28 124 933
A2	Patientinnen und Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf	97,95 % <sup>b</sup>	27 548 952
A3	Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Verlauf	88,01 %	24 244 755
A4	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren	88,8 %	21 521 134
A5	Patientinnen und Patienten, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19-Verlaufsform besteht	51,9 %	11 169 468
A6	GKV-Anteil	88,1 %	9 840 302
B	Untergrenze der Patientenzahl aus dem Beschluss des G-BA zu Remdesivir <sup>c</sup>	-	ca. 218 000
C	Spanne aus den Schritten A6 und B	-	218 000–9 840 302
<p>a. Mit Ausnahme der Schritte A1, B und C. Die Angaben stellen teilweise gerundete Werte dar. Die Berechnungen der Patientenzahlen erfolgten hingegen mit ungerundeten Werten.  b. Anteilswert ergibt sich aus dem Umkehrschluss einer angenommenen Hospitalisierungsrate von 2,49 % multipliziert mit einem Anteilswert für einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf bei Hospitalisierung von 82,1 %  c. im Anwendungsgebiet Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [2]</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RKI: Robert Koch-Institut; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>			

### Schritt A1: Anzahl der an das RKI gemeldeten Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 im Zeitraum der Meldewoche 35 im Jahr 2021 bis einschließlich der Meldewoche 34 im Jahr 2022

Der pU greift auf Meldedaten des Robert Koch-Instituts (RKI) zurück und ermittelt auf Basis dieser Daten, dass über den Zeitraum der Meldewoche (MW) 35 im Jahr 2021 bis einschließlich der MW 34 im Jahr 2022 insgesamt 28 124 933 mit dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) infizierte Personen an das RKI gemeldet wurden (Datenstand 31.08.2022) [3].

### Schritt A2: Patientinnen und Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf

Der pU gibt an, dass von der Zielpopulation nicht diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst sind, deren Infektion mit SARS-CoV-2 im Rahmen einer Hospitalisierung unter Gabe zusätzlichen Sauerstoffs behandelt werden muss. Über die bereits zu Schritt A1 herangezogenen Meldedaten des RKI [3] ermittelt der pU zunächst über die MW 1 bis einschließlich MW 34 im Jahr 2022 eine Hospitalisierungsrate von 2,49 %, indem er die Anzahl der hospitalisierten Fälle durch die Anzahl der Fälle mit Angaben zur Hospitalisierung teilt. Anschließend legt der pU einen Anteilswert für diejenigen Patientinnen und Patienten



zugrunde, die im Rahmen ihrer Hospitalisierung zusätzlichen Sauerstoff benötigen. Hierbei greift er auf das Dossier von Remdesivir in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Erwachsene statt Personen ab 12 Jahren) aus dem Jahr 2022 [4] zurück. Darin ist für hospitalisierte Patientinnen und Patienten ein Anteil von 17,9 % angegeben, die initial keinen zusätzlichen Sauerstoff erhielten. Der pU geht im Umkehrschluss für hospitalisierte Patientinnen und Patienten von einem Anteil von 82,1 % aus, die zusätzlichen Sauerstoff benötigen. Der pU multipliziert die Anteilswerte 2,49 % und 82,1 % und geht davon aus, dass als Ergebnis 2,05 % der SARS-CoV-2-Fälle zusätzlichen Sauerstoff benötigen.

Der pU geht im Umkehrschluss davon aus, dass 97,95 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt A1 keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen. Es ergeben sich somit 27 548 952 Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen.

### **Schritt A3: Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Verlauf**

Der pU führt aus, dass es nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 neben einem Krankheitsverlauf mit SARS-CoV-2-typischer Symptomatik auch die Möglichkeit eines asymptomatischen Verlaufs gibt. Um asymptomatische Patientinnen und Patienten auszuschließen, greift der pU erneut auf die Meldedaten des RKI [3] (siehe Schritt A1) zurück. Er berechnet zunächst einen Anteilswert für asymptomatische Patientinnen und Patienten, indem er einen Mittelwert über die vom RKI für MW 35 im Jahr 2021 bis einschließlich MW 34 im Jahr 2022 angegebenen Anteilswerte für „keine Symptome bzw. keine für COVID-19 bedeutsamen Symptome“ [3] bildet. Demnach lag der mittlere Anteil asymptomatischer Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2 über den oben genannten Zeitraum bei 11,99 %.

Der pU geht im Umkehrschluss davon aus, dass 88,01 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt A2 einen symptomatischen Verlauf ihrer SARS-CoV-2-Infektion aufweisen. Er ermittelt somit eine Anzahl von 24 244 755 Patientinnen und Patienten mit einem symptomatischen Verlauf ihrer SARS-CoV-2-Infektion und ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf.

### **Schritt A4: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren**

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Vor diesem Hintergrund schätzt der pU auf Basis einer Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 31.12.2021 durch das Statistische Bundesamt [5] den Anteil der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung und weist hierfür einen Anteil von 88,8 % aus. Multipliziert mit dem Ergebnis aus Schritt A3 ergibt dies eine Anzahl von 21 521 134 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit symptomatischer Infektion und ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf.

### **Schritt A5: Patientinnen und Patienten, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19-Verlaufsform besteht**

Der pU greift auf die Auswertung einer Querschnittsbefragung von Rommel et al. [6] zurück, die im Auftrag des RKI bundesweit telefonisch durchgeführt wurde, um hieraus einen Anteil der Patientinnen und Patienten abzuschätzen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf bei COVID-19 haben. Die Auswertung beruht auf der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2019 / 2020-EHIS“ und liefert Angaben zu 23 001 Personen ab einem Alter von 15 Jahren, die zwischen April 2019 und Oktober 2020 befragt wurden. Ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf wurde definiert über ein Alter ab 65 Jahren oder das Vorliegen von Vorerkrankungen oder Risikofaktoren, die nach Literaturanalysen mit einem relativen Risiko  $> 1$  für Hospitalisierung oder Versterben einhergehen (für Details siehe [6], dort Tabelle 1). Basierend auf diesen Kriterien sind gemäß der Quelle [6] 51,9 % der Bevölkerung ab 15 Jahren in Deutschland der Risikogruppe für einen schweren COVID-19-Verlauf zuzurechnen.

Der pU überträgt die 51,9 % auf die Patientenzahl in Schritt A4 und berechnet eine Anzahl von 11 169 468 Patientinnen und Patienten, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19-Verlaufsform besteht.

### **Schritt A6: GKV-Anteil**

Der pU veranschlagt einen GKV-Anteil von 88,1 % [5,7]. Durch Übertragung dieses Anteils auf die Angabe in Schritt A5 gibt der pU für die Obergrenze eine Anzahl von 9 840 302 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

### **Schritt B: Untergrenze der Patientenzahl aus Beschluss des G-BA zu Remdesivir**

Dem pU zufolge muss sich aufgrund der hohen Dynamik in den Infektionszahlen eine sehr breite Spanne der Patientenzahlen ergeben, sodass darin sowohl Szenarien eines künftig ausgeprägten sowie eines geringen Infektionsgeschehens abgebildet werden. Vor diesem Hintergrund zieht der pU zusätzlich zur Obergrenze (siehe Schritte A1 bis A6), der hohe Infektionszahlen zugrunde liegen (siehe Schritt A1), eine Untergrenze heran, die auf einen Zeitpunkt vor dem massiven Anstieg der SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland durch die Omikron-Variante datiert. Hierzu entnimmt der pU dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Remdesivir in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Erwachsene statt Personen ab 12 Jahren) [2] eine Untergrenze von ca. 218 000 Patientinnen und Patienten in der zugehörigen GKV-Zielpopulation, die auf einer Angabe im zugehörigen Dossier vom 14.01.2022 [4] basiert.

### **Schritt C: Spanne aus Schritten A6 und B**

Der pU bildet eine Spanne der Patientenzahlen aus den Schritten A6 und B und weist somit insgesamt für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 218 000 bis 9 840 302 Patientinnen und Patienten aus.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die vom pU angegebene Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Die Obergrenze hingegen stellt – trotz bestehender Unsicherheiten – maßgeblich aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Immunisierungen (siehe Vorgehen in Schritt A5) eine Überschätzung dar. Nachfolgend werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert.

#### **Bewertung der Untergrenze (Schritt B)**

Die vom pU angegebene Untergrenze ist mit Unsicherheit behaftet. Dies wurde insbesondere auf nicht ausreichend vorhersehbare Einflüsse wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz zurückgeführt (für Details siehe zugehörige Dossierbewertung zu Remdesivir aus dem Jahr 2022 [8]). Zusätzlich wurde bei der Herleitung der Untergrenze keine Altersbeschränkung und keine Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem Mindestgewicht von 40 kg vorgenommen, die für das vorliegende Anwendungsgebiet zu berücksichtigen sind.

#### **Bewertung der Obergrenze (Schritte A1 bis A6)**

##### ***Zu Schritt A1: Anzahl der an das RKI gemeldeten Neuinfektionen mit SARS-CoV-2***

Im Verlauf der Erstellung der vorliegenden Dossierbewertung hat die Anzahl der im Jahr 2022 an das RKI gemeldeten Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 [9] die vom pU in Schritt A1 veranschlagte Anzahl überschritten. Die weitere Entwicklung der Anzahl der Neuinfektionen ist jedoch unklar, da sie von Einflüssen wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz abhängt, die noch nicht ausreichend vorhersehbar sind.

##### ***Zu Schritt A2: Patientinnen und Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf***

Den Angaben des RKI [3] ist zu entnehmen, dass für einen deutlich überwiegenden Teil der gemeldeten Neuinfektionen keine Angabe zur Hospitalisierung vorliegt. Es ist unklar, inwieweit der vom pU berechnete Anteilswert von 2,49 %, der sich ausschließlich auf Fälle mit Angabe zur Hospitalisierung bezieht, auch auf Fälle ohne Angabe zur Hospitalisierung übertragbar ist.

Darüber hinaus multipliziert der pU die Hospitalisierungsrate mit einem Anteilswert für zusätzlichen Sauerstoffbedarf, der auf abweichenden Patientenpopulationen der Studien RECOVERY und SOLIDARITY basiert: Die Studien wurden den Angaben aus dem Dossier [4] zufolge im Zeitraum der Jahre 2020 bis Beginn 2021 durchgeführt, sodass sich sowohl der

Immunstatus der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als auch die Verbreitung der SARS-CoV-2-Varianten deutlich vom aktuellen Versorgungskontext unterschieden.

### ***Zu Schritt A3: Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Verlauf***

Den Angaben des RKI [3] ist zu entnehmen, dass für einen deutlich überwiegenden Teil der gemeldeten Neuinfektionen keine Angabe zu Symptomen vorliegt. Es ist unklar, inwieweit der vom pU berechnete Anteilswert von 88,01 %, der sich ausschließlich auf Fälle mit Angabe zu Symptomen bezieht, auch auf Fälle ohne Angabe zu Symptomen übertragbar ist.

### ***Zu Schritt A5: Patientinnen und Patienten, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19-Verlaufsform besteht***

Um auf diejenigen Patientinnen und Patienten einschränken zu können, bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19-Verlaufsform besteht, legt der pU Angaben aus einer Querschnittsbefragung von Rommel et al. [6] zugrunde. Die Definition eines erhöhten Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf erfolgte dabei durch das Alter und bestimmte Vorerkrankungen oder Risikofaktoren der Befragten.

In der oben genannten Definition liegt ein erhöhtes Risiko unabhängig vom Immunisierungsstatus vor. In der vorliegenden Bewertung wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Immunisierung durch frühere Infektionen oder Impfungen das Risiko für einen schweren Verlauf reduziert. Da dies im Anteilswert von 51,9 % nicht berücksichtigt ist, stellt er eine Überschätzung dar.

Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Risikodefinition nur jene Erkrankungen oder Risikofaktoren berücksichtigt, die in der Studie GEDA 2019/2020-EHIS und damit teilweise vor der Pandemie erhoben wurden.

### **Konsequenzen einer verringerten Wirksamkeit**

Die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) beim RKI empfiehlt, bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe die aktuelle epidemiologische Lage und die Wirksamkeit 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 deutlich verringerte Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab vorliegt und geht von einer wahrscheinlich reduzierten Wirksamkeit gegenüber diesen Varianten aus [10,11]. Zwar sind aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet Fälle mit Omikron-Variante nicht explizit ausgeschlossen. Allerdings ist davon auszugehen, dass in der realen Versorgung weniger von den oben genannten Omikron-Varianten betroffene Patientinnen und Patienten mit Tixagevimab/Cilgavimab behandelt werden.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht) in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre
- Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre

Angaben zu Patientenzahlen der Teilpopulationen liegen im Modul 3 A nicht vor. Eine Übertragung der Anteilswerte aus der Gesamtbevölkerung (zum Beispiel der Anteil Jugendlicher im Alter von 12 bis 17 Jahren) auf die hier betrachtete Population (COVID-19, erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf) erscheint nicht sinnvoll.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, dass sowohl die Entwicklung der Infektionszahlen als auch die Charakteristika der sich daraus entwickelnden Krankheitsverläufe durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden können, die ihren Ursprung in den Eigenschaften des Virus, der Immunisierung der Gesamtbevölkerung sowie den aktuell geltenden Schutzmaßnahmen zur Eindämmung der Pandemie oder den Gegebenheiten in der Patientenversorgung haben. In diesem Zusammenhang führt der pU aus, dass bezüglich der weiteren Entwicklung der Infektionszahlen über das Jahr 2022 hinaus ein Übergang eines pandemischen Zustands in einen endemischen Zustand möglich sei. Eine verlässliche Prognose hierzu sei derzeit allerdings nicht möglich.

Insgesamt sei laut pU mit fortschreitender Dauer der Pandemie jedoch davon auszugehen, dass das Virus in der Bevölkerung zunehmend auf eine durch Impfung, passive Immunisierung und / oder (mehrfache) Genesung erlangte Grundimmunität trifft, die sich abschwächend auf das Infektionsgeschehen und / oder den Krankheitsverlauf auswirken kann. Da sich dem pU zufolge entsprechende Erwartungen jedoch nicht sinnvoll quantifizieren lassen, nimmt er keine Angaben zur künftigen Entwicklung vor.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Tixagevimab/ Cilgavimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, davon	218 000– 9 840 302	Die vom pU angegebene Untergrenze wurde wegen nicht ausreichend vorhersehbarer Einflüsse wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz als unsicher bewertet [8]. Die Obergrenze ist – trotz bestehender Unsicherheiten – mangels Berücksichtigung von Immunisierungen überschätzt. <sup>b</sup>
	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre	keine Angabe	Der pU weist die Patientenzahlen nicht getrennt nach Erwachsenen und Jugendlichen aus.
	Patientinnen und Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahre	keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Es ist davon auszugehen, dass in der realen Versorgung weniger Patientinnen und Patienten, die mit den Virusvarianten Omikron BA.1, BA.4 und BA.5 infiziert sind, mit Tixagevimab/Cilgavimab behandelt werden.</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 G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Tixagevimab/Cilgavimab benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA führt aus, dass bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen sind. Dies gilt sowohl für Tixagevimab/Cilgavimab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Laut pU werden auch unter Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab supportive Maßnahmen begleitend eingesetzt. Dies ist plausibel.

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.3. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Anzahl der Behandlungen, den Verbrauch und die Arzneimittelkosten als patientenindividuell unterschiedlich ausweist. Dies ist plausibel.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Tixagevimab/Cilgavimab 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 Tixagevimab/Cilgavimab 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 Tixagevimab/Cilgavimab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2022 wieder.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt für Tixagevimab/Cilgavimab keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist plausibel. 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. Die letztgenannte Angabe ist plausibel.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Tixagevimab/Cilgavimab Jahrestherapiekosten in Höhe von 4711,38 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel sind.

Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist plausibel.



## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Tixagevimab/ Cilgavimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	4711,38	0	0	4711,38	Die Angaben des pU sind unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel <sup>b</sup> .
Therapie nach ärztlicher Maßgabe		patientenindividuell unterschiedlich			Die Angabe des pU ist plausibel.	
<p>a. Angaben des pU  b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Kosten für supportive Maßnahmen auch bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels anfallen.  COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Laut pU ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen. Weiterhin geht er grundsätzlich von einer Gabe sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich aus. Basierend auf den Erfahrungen mit bisher verfügbaren Wirkstoffen gibt der pU zudem an, dass hinsichtlich des Einsatzes von Tixagevimab/Cilgavimab auch von einer geringeren Zahl an Verordnungen im Vergleich zur Population im Anwendungsgebiet ausgegangen werden könnte. Dementsprechend würden sich laut pU auch die erwarteten Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population gegenüber den theoretisch maximalen Kosten reduzieren.

### II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. EVUSHELD 150 mg + 150 mg Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 28.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) [online]. 2022 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5522/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Remdesivir\\_D-789\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5522/2022-07-07_AM-RL-XII_Remdesivir_D-789_BAnz.pdf).
3. Robert Koch Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median Stand: 31.08.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Daten/Klinische\\_Aspekte.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html).
4. Gilead Sciences. Remdesivir (Veklury); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/784/#dossier>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Stand: 31.12.2021 [online]. 2022 [Zugriff: 12.07.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=&step=&titel=&levelid=&acceptscookies=false>.
6. Robert Koch Institut. Journal of Health Monitoring; Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS; Gesundheitsberichterstattung des Bundes, gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM\\_S2\\_2021\\_Risikogruppen\\_COVID\\_19.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S2_2021_Risikogruppen_COVID_19.pdf?blob=publicationFile).
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; KF21 Bund. Stand: Juni 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 15.09.2022]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-04\\_remdesivir\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-04_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
9. Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median (Tabelle wird jeden Donnerstag aktualisiert); Datenstand 30.11.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 02.12.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Daten/Klinische\\_Aspekte.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html).
10. COVRIIN. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante [online]. 2022 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Monoklonale\\_AK.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?blob=publicationFile).
11. COVRIIN. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion; bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19) [online]. 2022 [Zugriff: 22.11.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Antivirale\\_Therapie\\_Fruehphase.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?blob=publicationFile).