

## 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 11.05.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Dabei bezieht sich die die vorliegende Bewertung ausschließlich auf jene Personen, für die entsprechend der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) besteht. Dies betrifft diejenigen Personen, bei denen 1. aus medizinischen Gründen (z. B. angeborene oder erworbene Immundefekte, Grunderkrankungen oder immunsuppressive Therapien) kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Impfung erzielt werden kann oder 2. bei denen Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab

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

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

### Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Varianten

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 deutlich verringerte Neutralisationsaktivität von Tixagevimab/Cilgavimab vorliege und geht von einer wahrscheinlich reduzierten Wirksamkeit gegenüber diesen Varianten aus. Gegenüber den neu aufgetretenen Varianten BQ.1/BQ1.1, BA.4.6, BF.7 und XBB liege in vitro hingegen keine Neutralisationsaktivität vor.

## **Studienpool und Studiendesign**

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

#### *Design der Studie PROVENT*

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

Ein erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen wurde in der Studie PROVENT Anhand folgender Kriterien bestimmt: Kriterien Alter ( $\geq 60$  Jahre), Adipositas (Body-Mass-Index [BMI]  $\geq 30$ ), Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]  $< 30\text{ml/min/1,73m}^2$ ), chronische Lebererkrankung, Immunschwäche (durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarktransplantation, immungeschwächten Zustand, humanes Immundefizienzvirus [HIV], Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten) und Intoleranz gegenüber dem Impfstoff (definiert als schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Vorgeschichte nach Erhalt eines zugelassenen Impfstoffs).

Personen mit einem erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion wurden definiert als Personen, die aufgrund ihres Aufenthaltsorts oder ihrer Lebensumstände ein erhebliches Risiko für eine Exposition gegenüber SARS-CoV-2 und COVID-19, basierend auf der verfügbaren Risikobewertung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses haben (z. B. Beschäftigte im Gesundheitswesen, einschließlich Personal in Langzeitpflegeeinrichtungen; Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer in Industrieanlagen, die nachweislich ein hohes Risiko für die Übertragung von SARS-CoV-2 aufweisen; Militärangehörige, die auf engstem Raum wohnen oder arbeiten; Studentinnen und Studenten, die in Studentenwohnheimen leben; andere Personen, die in einer ähnlich engen oder hoch verdichteten Umgebung leben).

Insgesamt wurden 5254 Personen im Verhältnis 2:1 den Behandlungsarmen randomisiert zugewiesen.

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

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

**Die vom pU vorgelegte Teilpopulation ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet**

Der pU bildet aus der Gesamtpopulation der Studie PROVENT eine Teilpopulation derjenigen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, bei denen nach den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der GKV besteht. Diese Teilpopulation ist jedoch nicht relevant für die vorliegende Bewertung. Dies wird im Folgenden begründet.

Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht Anspruch auf Versorgung bei Personen, bei denen eine Immunschwäche bzw. ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende COVID-19-Impfantwort infolge einer immunsuppressiven Erkrankung und / oder Therapie vorliegt. Der pU operationalisiert diese Population anhand folgender Kriterien:

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

Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien betrachtet der pU für die vorliegende Fragestellung 519 (9,9 %) der 5254 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer der Studie PROVENT (Tixagevimab/Cilgavimab-Arm N = 346; Placeboarm N = 173).

Das RKI empfiehlt eine SARS-CoV-2-Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab nur in begründeten Einzelfällen. Begründete Einzelfälle können Personen mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung sein (z. B. Personen nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution; unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist; unter CAR-T-Zell-Therapie; unter starker Immunsuppression, z. B. nach Transplantation eines soliden Organs oder unter laufender Chemotherapie; mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen).

Die Kriterien des pU zur Bildung der Teilpopulation entsprechen im Wesentlichen den Kriterien für ein Risiko für ein vermindertes Impfansprechen des RKI und sind grundsätzlich geeignet, die in der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 beschriebene Population zu

selektieren. Insgesamt macht der pU jedoch unzureichende Angaben zu den Charakteristika, die diese Kriterien abbilden.

Zum 1. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulation – Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung – geht aus den Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer hervor, dass bei ca. 5 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation eine immunsuppressive Grunderkrankung vorlag. Es liegen jedoch keine Angaben zu den tatsächlich vorliegenden Grunderkrankungen und der Krankheitsschwere vor. Für das 2. Kriterium des pU – Behandlung mit Immunsuppressiva – geht hervor, dass ca. 31 % der Teilpopulation eine Therapie mit immunsuppressiven Wirkstoffen erhielt. Auch hier macht der pU keine Angaben zu den eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffen oder ihren Dosierungen sowie den zu den zugrundeliegenden Erkrankungen. Gemäß RKI führen immunsuppressive Grunderkrankungen oder Therapien nicht per se zu einer relevanten Einschränkung der Immunantwort. Der Grad der Immundefizienz ist vom Schweregrad der Erkrankung bzw. der Dosierung der eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffe sowie patientenindividuellen Faktoren abhängig. Geeignete Angaben legt der pU jedoch nicht vor.

Gemäß RKI weisen auch Krebspatientinnen und -patienten unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie ein erhöhtes Risiko für eine relevant verminderte Immunantwort auf. An einer Krebserkrankung litten zu Studienbeginn ca. 17 % der Personen der Teilpopulation. Es fehlen jedoch Angaben zum Krankheitsstadium und der eingesetzten Therapie. Daher bleibt unklar, wie viele Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer Krebserkrankung ein erhöhtes Risiko für eine stark eingeschränkte Immunantwort aufweisen und damit die vorliegende Fragestellung abbilden. Insgesamt treffen die Kriterien 1 und 2 nur auf einen nicht hinreichend großen Teil der Teilpopulation zu.

Das 3. Kriterium – Beeinträchtigung des Immunsystems bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für eine unzureichende Impfantwort – überlappt sich mit den ersten beiden Kriterien. Das Vorliegen einer Beeinträchtigung des Immunsystems und / oder eines erhöhten Risikos für eine unzureichende Impfantwort wurden im Case Report Form mit folgenden Kriterien definiert:

- Alter ( $\geq 60$  Jahre)
- Adipositas (BMI  $\geq 30$ )
- Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung
- Immunschwäche durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immungeschwächten Zustand, humanes Immundefizienzvirus (HIV), Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten

Bis auf die Immunschwäche entsprechen die Kriterien nicht der Definition des RKI und sind nicht geeignet eine relevante Immunschwäche oder ein erhöhtes Risiko für eine relevante Einschränkung der Immunantwort zu definieren. Der pU gibt an, dass etwa 95 % der Teilpopulation einen immungeschwächten Zustand aufweisen. Angaben zu einzelnen Kriterien, die den immungeschwächten Zuständen begründen liegen nicht vor. Auf Grundlage der Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wird, wie oben beschrieben, der immungeschwächte Zustand bei ca. 5 % auf eine immunsuppressive Grunderkrankung und bei ca. 31 % auf eine Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten zurückgeführt. Eine Krebserkrankung berücksichtigt der pU in seinen Kriterien nicht separat. Gegebenenfalls werden diese Personen über das Kriterium der immunsuppressiven Therapie berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass für die restlichen Personen der Teilpopulation das Vorliegen einer Beeinträchtigung des Immunsystems oder des erhöhten Risikos für eine unzureichende Impfantwort über die anderen Kriterien wie Alter, Adipositas oder eine chronische Erkrankung begründet war. Da diese Kriterien nicht geeignet sind, die in der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 beschriebene Population zu selektieren, ist der Großteil der Teilpopulation nicht relevant für die vorliegende Fragestellung.

Entsprechend dem 4. Kriterium umfasst die Teilpopulation auch Personen mit einer Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfungen und gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf. Der pU macht keine Angaben dazu wie viele Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in der Teilpopulation dies betrifft. Zwar gibt er in Modul 4 A an, dass eine Intoleranz gegenüber einem Impfstoff bei etwa 2 % der Teilpopulation vorliege, Angaben zu den gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf legt er jedoch nicht vor.

Insgesamt bildet der Großteil der in der Teilpopulation eingeschlossenen Personen nicht die Fragestellung der vorliegenden Bewertung ab und wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

## **Ergebnisse**

Für die Nutzenbewertung liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen 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 von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Ein Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab ist somit nicht belegt.

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