

Tixagevimab/Cilgavimab (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-42

Version: 1.0

Stand: 11.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1611

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.05.2023

Interne Projektnummer

A23-42

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O. F. Wagner

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

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Gabriele Gründl.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kai Lucaßen
- Nadia Abu Rajab
- Tatjana Hermanns
- Ana Liberman
- Jona Lilienthal
- Veronika Schneck
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Tixagevimab, Cilgavimab, COVID-19, Nutzenbewertung, NCT04625725

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

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

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 Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

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 11.05.2023 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.

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 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“. 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
Wagner, Thomas O.F.	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.19
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20
I 6 Literatur	I.21
I Anhang A Suchstrategien.....	I.22
I Anhang B Charakterisierung der Studie PROVENT.....	I.23
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.27

I Tabellenverzeichnis

	Seite
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.11	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab	I.12
Tabelle 5: Tixagevimab/Cilgavimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens. I.20	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	I.23
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	I.24
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo.....	I.25

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs 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 ^a
Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ^{b, c, d, e}	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 (≥ 60 Jahre), Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 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 (≥ 60 Jahre)
- Adipositas (BMI ≥ 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ^{b, c, d, e}	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der GKV nur für Versicherte, wenn bei ihnen aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Impfung erzielt werden kann oder bei ihnen Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind. Medizinische Gründe können insbesondere angeborene oder erworbene Immundefekte, Grunderkrankungen oder eine maßgebliche Beeinträchtigung der Immunantwort aufgrund einer immunsuppressiven Therapie sein.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienteilnehmer die allgemein anerkannten Hygieneregeln (wie z. B. Abstand einhalten, Hygiene-Maßnahmen beachten, Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen) zur Reduktion des Infektionsrisikos in allen Studienarmen berücksichtigen. Sofern medizinische Gründe (z. B. Demenz) gegen die Einhaltung der anerkannten Hygieneregeln sprechen, ist dies zu dokumentieren.</p> <p>d. Es wird empfohlen bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>e. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 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 [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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ^{b, c, d, e}	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>	

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. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Varianten

Gemäß Fachinformation [3] 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. Gemäß Fachinformation ist die klinische Relevanz der reduzierten In-vitro-Neutralisation von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber diesen Varianten 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 [4].

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 30.03.2023)
- bibliografische Recherche zu Tixagevimab/Cilgavimab (letzte Suche am 23.03.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tixagevimab/Cilgavimab (letzte Suche am 23.03.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tixagevimab/Cilgavimab (letzte Suche am 30.03.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tixagevimab/Cilgavimab (letzte Suche am 26.05.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie PROVENT aus der er eine Teilpopulation bildet und diese für die Nutzenbewertung vorlegt.

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: Alter (≥ 60 Jahre), Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 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. Eine Stratifizierung erfolgte in der Kohorte von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern ab 60 Jahren nach Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung und in der Kohorte von Personen unter 60 Jahren nach Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2.

Tixagevimab/Cilgavimab wurde in der Studie PROVENT gemäß der Fachinformation verabreicht [3].

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.

Zur Beschreibung der Studie PROVENT siehe auch I Anhang B.

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 nicht relevant für die vorliegenden 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 oder bei denen Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind [2]. Der pU 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) [5].

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 [5,6]. 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 Personen 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 erhielten. Auch hier macht der pU keine Angaben zu den eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffen oder ihren Dosierungen sowie 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 [5]. 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. An einer Krebserkrankung litten zu Studienbeginn ca. 17 % der Personen der Teilpopulation (siehe Tabelle 8). 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 des erhöhten Risikos für eine unzureichende Impfantwort wurden im Case Report Form mit folgenden Kriterien definiert:

- Alter (≥ 60 Jahre)
- Adipositas (BMI ≥ 30)
- Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung
- Immunschwäche durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarkstransplantation, 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. Er gibt 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.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für 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 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.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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 Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Ein Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der von ihm gebildeten Teilpopulation der Studie PROVENT für alle Personen im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

Tabelle 5: Tixagevimab/Cilgavimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ^{b, c, d, e}	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der GKV nur für Versicherte, wenn bei ihnen aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Impfung erzielt werden kann oder bei ihnen Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind. Medizinische Gründe können insbesondere angeborene oder erworbene Immundefekte, Grunderkrankungen oder eine maßgebliche Beeinträchtigung der Immunantwort aufgrund einer immunsuppressiven Therapie sein.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienteilnehmer die allgemein anerkannten Hygieneregeln (wie z. B. Abstand einhalten, Hygiene-Maßnahmen beachten, Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen) zur Reduktion des Infektionsrisikos in allen Studienarmen berücksichtigen. Sofern medizinische Gründe (z. B. Demenz) gegen die Einhaltung der anerkannten Hygieneregeln sprechen, ist dies zu dokumentieren.</p> <p>d. Es wird empfohlen bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>e. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/C/COVID-19-VorsorgeV_RefE_bf.pdf.
3. AstraZeneca A. B. Fachinformation EVUSHELD 150 mg + 150 mg Injektionslösung; Stand: März. 2023.
4. COVRIIN. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion; bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19); Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut [online]. 2023 [Zugriff: 05.07.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?blob=publicationFile.
5. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung; Stand: 23.02.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 27.02.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?blob=publicationFile.
6. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung; Stand: 25.05 [online]. 2022 [Zugriff: 30.05.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/21_22.pdf?blob=publicationFile.
7. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
cilgavimab OR AZD-8895 OR AZD-7442

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
cilgavimab* OR AZD7442 OR AZD-7442 OR (AZD 7442) OR AZD8895 OR AZD-8895 OR (AZD 8895)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
cilgavimab OR AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD 7442 OR AZD8895 OR AZD-8895 OR AZD 8895

I Anhang B Charakterisierung der Studie PROVENT

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PROVENT	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen ^b oder erhöhtem Risiko einer SARS-CoV-2- Infektion ^c	Tixagevimab/Cilgavimab (N = 3.500) Placebo (N = 1.754) davon relevante Teilpopulation ^d : Tixagevimab/Cilgavimab (n = 346) Placebo (n = 173)	Screening: ≤ 7 Tage Behandlung: 1 Tag Beobachtung ^e : 457 Tage	87 Zentren in Belgien, Frankreich, Großbritannien, Spanien, USA 11/2020 –02/2023 ^f Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 05.05.2021 ^g 2. Datenschnitt: 29.06.2021 ^h 3. Datenschnitt: 29.08.2021 ^h 4. Datenschnitt: 13.04.2022 ^h Finaler Datenschnitt: 22.02.2023 ⁱ	primär: COVID-19 bis Tag 183 sekundär: Morbidität, UEs
<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 / basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. definiert anhand folgender Kriterien: Alter (≥ 60 Jahre), BMI (≥ 30), Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), chronische Lebererkrankung, Immunschwäche (definiert anhand folgender Kriterien: Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarktransplantation, immungeschwächter Zustand, HIV, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten), Intoleranz gegenüber Impfstoff (definiert als schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Vorgeschichte nach Erhalt eines zugelassenen Impfstoffs)</p> <p>c. definiert als Personen, die aufgrund ihres Standortes oder ihrer Lebensumstände ein erhebliches Risiko für eine Exposition gegenüber SARS-CoV-2 und COVID-19 aufweisen, basierend auf der verfügbaren Risikobewertung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</p> <p>d. Teilpopulation, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 entspricht; zur Beschreibung der Teilpopulation siehe folgenden Fließtext</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Kapitel I 3 beschrieben.</p> <p>f. Eine für die Nutzenbewertung nicht relevante Substudie ist zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch laufend. Die Hauptstudie wurde am 22.02.2023 beendet.</p> <p>g. primäre Analyse nach Auftreten von 24 primären Endpunktereignissen</p> <p>h. von Zulassungsbehörden geforderte Follow-up-Analyse</p> <p>i. Finale Analyse, nachdem bei allen Patientinnen und Patienten die letzte Visite an Tag 457 durchgeführt wurde.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HIV: humanes Immundefizienzvirus; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
PROVENT	Tixagevimab 150 mg, i. m. + Cilgavimab 150 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
Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.		
Erlaubte Begleitbehandlung^a		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Routineimpfungen^b ▪ Allergen-Immuntherapien^c ▪ Biologika, Prednison, immunsuppressive Medikamente (z. B. Azathioprin, Tacrolimus, Cyclosporin, Methotrexat oder zytotoxische Chemotherapie)^d ▪ Patientinnen und Patienten konnten vom Hausarzt verschriebene Begleitmedikationen zur Behandlung chronischer Erkrankungen und / oder zum Erhalt der Gesundheit einnehmen. 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ in der klinischen Prüfung befindliche oder zugelassene SARS-CoV-2-Impfstoffe^e ▪ in der klinischen Prüfung befindliche oder zugelassene Biologika zur SARS-CoV-2-Prophylaxe ▪ jegliche Prüfpräparate ≤ 90 Tage vor Randomisierung 		
<p>a. Patientinnen und Patienten, die an COVID-19 erkrankten, sollten gemäß lokaler Standards (einschließlich Prüfpräparate außerhalb klinischer Studien) behandelt werden.</p> <p>b. Routineimpfungen waren ≥ 30 Tagen nach Gabe der Studienmedikation erlaubt. Zugelassene Influenzaimpfungen konnten zu jeglichem Zeitpunkt verabreicht werden.</p> <p>c. Sofern ≥ 30 Tage vor der 1. Visite eine Desensibilisierungstherapie zur Behandlung von Allergien in einer konstanten Dosierung verabreicht worden war und keine Änderung während des Behandlungszeitraumes zu erwarten war. Allergen-Immuntherapien sollte nicht am selben Tag wie die Studienmedikation verabreicht werden. Nicht verschreibungspflichtige Therapien zur Behandlung von Allergien, wie Antihistaminika, abschwellende Mittel und nasale Steroide, waren für diese Patientinnen und Patienten zulässig.</p> <p>d. vorausgesetzt, die Patientinnen und Patienten erhielten vor der 1. Visite eine konstante Erhaltungsdosis</p> <p>e. Amendment 3 (21 Dezember 2020): Patientinnen und Patienten hatten die Möglichkeit, sich während der Studie gegen COVID-19 impfen zu lassen. Geimpfte Patientinnen und Patienten konnten gemäß Protokoll entblindet werden und anschließend in der Studie verbleiben.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; i. m.: intramuskulär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tixagevimab/Cilgavimab N ^a = 346	Placebo N ^a = 173
PROVENT		
Alter [Jahre], MW (SD)	56 (12)	55 (13)
< 65 Jahre, n (%)	262 (76)	137 (79)
≥ 65 Jahre, n (%)	84 (24)	36 (21)
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	39 / 61
Region, n (%)		
Europäische Union	81 (23)	37 (21)
Nordamerika	185 (53)	106 (61)
Vereinigtes Königreich	80 (23)	30 (17)
ECOG PS, n (%)		
0	303 (88)	144 (83)
1	29 (8)	19 (11)
> 1	8 (2)	8 (5)
keine Angabe	6 (2)	2 (1)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	28,4 (6,3)	28,6 (7,6)
SARS-CoV-2-RT-PCR Status, n (%)		
positiv	0 (0)	0 (0)
negativ	333 (96)	166 (96)
keine Angabe	13 (4)	7 (4)
COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, n (%)		
ja	242 (70)	127 (73)
nein	104 (30)	46 (27)
Hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung, n (%) ^b	303 (88)	154 (89)
Übergewicht (≥ 30 kg/m ²)	119 (34)	55 (32)
Übergewicht (≥ 40 kg/m ²)	17 (5)	13 (8)
chronische Nierenerkrankung	38 (11)	21 (12)
Diabetes	40 (12)	25 (14)
immunsuppressive Erkrankung	16 (5)	9 (5)
immunsuppressive Behandlung	103 (30)	60 (35)
kardiovaskuläre Erkrankung	32 (9)	22 (13)
COPD	23 (7)	11 (6)
chronische Lebererkrankung	44 (13)	26 (15)
Bluthochdruck	153 (44)	75 (43)
Asthma	55 (16)	21 (12)
Krebs	60 (17)	30 (17)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tixagevimab/Cilgavimab N^a = 346	Placebo N^a = 173
Sichelzellenanämie	0 (0)	0 (0)
Rauchen	63 (18)	31 (18)
immungeschwächter Zustand ^c , n (%)	329 (95)	166 (96)
Intoleranz gegenüber Impfstoff, n (%)	8 (2)	3 (2)
<p>a. Anzahl randomisierter Personen. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. dargestellte Kriterien entsprechen den Risikofaktoren für einen schweren Verlauf des RKI [7]</p> <p>c. entsprechend Angaben des pU in Modul 4 A; Angaben zu den zugrunde liegenden Kriterien liegen nicht vor. Es wird davon ausgegangen, dass folgende Kriterien angewendet wurden: Alter (≥ 60 Jahre); Adipositas (BMI ≥ 30); Herzinsuffizienz; chronisch obstruktive Lungenerkrankung; chronische Nierenerkrankung; chronische Lebererkrankung; Immunschwäche. Diese Kriterien sind nur teilweise für die Feststellung eines immungeschwächten Zustands geeignet (siehe Kapitel I 3).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung

Präexpositionsprophylaxe

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen.

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%).

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
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
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
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Literatur.....	II.17
II Anhang A Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen sowie Operationalisierung in der Routinedatenanalyse zur Quantifizierung der GKV-Zielpopulation.....	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
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
Tabelle 4: Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen sowie Operationalisierung in der Routinedatenanalyse zur Quantifizierung der GKV-Zielpopulation.....	II.21

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
DDD	definierte Tagesdosen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
STIKO	Ständige Impfkommission
WiG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

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

In den Kapiteln II 1 und II 2 sind von der Bezeichnung Patientinnen und Patienten alle Personen zur Präexpositionsprophylaxe umfasst.

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. Demnach wird Tixagevimab/Cilgavimab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht [1].

Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 [2] besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nur für Versicherte, wenn bei ihnen aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Impfung erzielt werden kann oder bei ihnen Schutzimpfungen gegen das Coronavirus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind. Medizinische Gründe können insbesondere angeborene oder erworbene Immundefekte, Grunderkrankungen oder eine maßgebliche Beeinträchtigung der Immunantwort aufgrund einer immunsuppressiven Therapie sein. Der pU bezieht sich bei der Charakterisierung der Zielpopulation auf die COVID-19-Vorsorgeverordnung.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an prophylaktischen Maßnahmen, die COVID-19 über Schutzimpfungen hinaus verhindern. Dieser prophylaktische Bedarf bestehe laut pU insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen, da diese Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen, an COVID-19 mit schwerem Verlauf zu erkranken.

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 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 [%]	Ergebnis (Personenzahl)
Ausgangsbasis	Versicherte in der Stichprobe der WIG2-Datenbank im Jahr 2021	–	3 227 677
1	davon im Jahr 2021 durchgehend versichert oder im Jahr 2021 verstorben	93,35 ^a	3 013 000
2	davon ≥ 12 Jahre alt im Jahr 2021	90,55 ^a	2 728 212
3	davon mit erhöhtem Risiko für ein serologisches Impfversagen gegen SARS-CoV-2	2,85 ^a	77 877
4	Hochrechnung auf die GKV-Population	–	1 846 763
5	davon ohne Serokonversion nach 3 Impfungen gegen SARS-CoV-2	11,66 ^b	215 264
6	Spanne zur Berücksichtigung potenzieller Unsicherheiten	90–110	193 738–236 791

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU in Modul 3 A; gerundet
b. Dargestellt ist ein gerundeter Wert. Die Berechnung der Patientenzahl erfolgte jedoch anhand eines ungerundeten Wertes.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

Ausgangsbasis: Versicherte in der Stichprobe der WIG2-Datenbank im Jahr 2021

Als Grundlage für seine Schätzung zieht der pU eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) heran [3]. Die Datenbank umfasst anonymisierte Abrechnungsdaten von ca. 4,5 Millionen GKV-Versicherten der Jahre 2010 bis 2021. Hierzu wird im WIG2-Bericht [3] auf eine Studie von Ständer et al. [4] verwiesen. Dieser lässt sich entnehmen, dass die Stichprobe der WIG2-Daten für das Jahr 2015 hinsichtlich Alter, Geschlecht und ausgewählter Krankheitsbilder eine ähnliche Struktur aufweist wie die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten [4].

Für das Beobachtungsjahr 2021 lassen sich der WIG2-Datenbank Angaben zu 3 227 677 Versicherten in der Stichprobe entnehmen, die der pU als Ausgangsbasis für seine weiteren Berechnungen zugrunde legt.

Schritt 1 und Schritt 2: durchgehend versicherte Personen im Jahr 2021, die mindestens 12 Jahre alt sind

Der pU schränkt die Ausgangsbasis auf diejenigen Personen ein, die im Jahr 2021 durchgehend versichert waren oder im Jahr 2021 verstarben (3 013 000 Versicherte). Des Weiteren grenzt er die Stichprobe auf Versicherte ein, die im Jahr 2021 mindestens 12 Jahre alt waren und gibt hierfür eine Anzahl von 2 728 212 Versicherten an.

Schritt 3: von Schritt 2 diejenigen Versicherten mit erhöhtem Risiko für ein serologisches Impfversagen gegen SARS-CoV-2

Der pU erläutert, dass er die Zielpopulation auf diejenigen Versicherten gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung eingrenzt, bei denen aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Impfung erzielt werden kann. Der pU führt aus, dass er Versicherte mit Kontraindikation gegen einen SARS-CoV-2-Impfstoff und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf nicht berücksichtigt, da er hierbei u. a. von einer vernachlässigbar geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten ausgeht.

Im Weiteren schätzt der pU die Anzahl derjenigen Versicherten, bei denen Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen vorliegen. Hierfür nimmt er die Einschränkung auf Personen vor, die im Jahr 2021 mindestens 1 Diagnose und / oder 1 Therapie erhalten hatten, die mit einer verminderten oder ausbleibenden Immunantwort auf eine Impfung gegen SARS-CoV-2 einhergehen können / kann. Laut pU trifft die dafür vorgenommene Operationalisierung (siehe nächsten Absatz) auf 77 877 Personen aus der WIG2-Stichprobe zu.

Eine Auflistung der Diagnosen und Therapien, die der pU als Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen bezüglich einer Impfung gegen SARS-CoV-2 heranzieht, sowie deren vorgenommene Operationalisierung durch den pU anhand von

- Diagnoseschlüsseln gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10),
- verordneten Therapien gemäß Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Codes (ATC-Codes)¹,
- Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) und
- Abrechnungsziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2021 [5].

lassen sich II Anhang A entnehmen. Die Diagnosen bzw. Erkrankungen und Therapien entnimmt der pU zum größten Teil einem Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) [6] aus dem Jahr 2021, der eine beispielhafte Auflistung von Therapien und Erkrankungen enthält, die mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort auf eine Impfung gegen SARS-CoV-2 einhergehen. Die Erkrankung der Leberfibrose und / oder Leberzirrhose identifiziert der pU zusätzlich als Risikofaktor für ein Impfversagen anhand einer Studie von Shafrir et al. [7]. Dabei handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie, in die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter eines Krankenhauses in Jerusalem (Hadassah Medical Organization) eingeschlossen wurden, die zwischen dem 20.12.2020 und 03.03.2021 den Impfstoff Comirnaty gegen SARS-CoV-2 (2 Impfdosen) erhielten. Unter den 511 Studienteilnehmenden mit Angaben zum Fibrose-Score FIB-4 korrelierte ein erhöhter FIB-4-Score signifikant mit einer eingeschränkten serologischen Impfantwort. Bei Studienteilnehmenden mit erhöhtem FIB-4-Score wurde gleichzeitig eine Leberzirrhose festgestellt.

Schritt 4: Hochrechnung auf die GKV-Population

Die in den WIG2-Daten ermittelte Versichertenzahl aus Schritt 3 wurde anschließend mittels Alters- und Geschlechtsadjustierung unter Einbezug der KM6-Statistik (Stichtag 01.07.2021) auf die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten ab 12 Jahren hochgerechnet. Die KM6-Statistik fasst die jüngsten Versicherten in der Altersgruppe „bis unter 15“ Jahren zusammen. Um aus dieser Altersgruppe die Anzahl der 12- bis 14-Jährigen zu schätzen, wurde die Versichertenzahl der Altersgruppe „bis unter 15“ Jahren mit dem Faktor 0,2 multipliziert. Hochgerechnet ergeben sich demnach laut pU 1 846 763 Versicherte ab 12 Jahren in der GKV, bei denen ein erhöhtes Risiko für ein serologisches Versagen auf Impfungen gegen SARS-CoV-2 vorliegt.

Schritt 5: von Schritt 4 diejenigen Versicherten ohne Serokonversion nach 3 Impfungen gegen SARS-CoV-2

Der pU führt aus, dass das Vorliegen eines Risikofaktors für ein Nichtansprechen auf die Impfung gegen SARS-CoV-2 nicht immer zu einem unzureichenden Titer an Antikörpern gegen SARS-CoV-2 führt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach erfolgter Impfung erregerspezifische Antikörper gegen das SARS-CoV-2 ausbilden, variiere in Abhängigkeit der jeweiligen Risikofaktoren. Daher nimmt der pU in diesem Schritt eine Einschränkung auf diejenigen Versicherten ohne Serokonversion, d. h. ohne erregerspezifische Antikörper im Serum, nach 3 Impfungen vor. Das zugehörige Vorgehen des pU wird im Folgenden beschrieben.

Risikofaktorspezifische Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten ohne Serokonversion nach 3 Impfungen

Zunächst entnimmt der pU für die in Schritt 3 herangezogenen Risikofaktoren (siehe auch II Anhang A) spezifische Anteilswerte zur Serokonversion jeweils nach einer 2. und einer 3.

Impfung gegen SARS-CoV-2 auf Grundlage mehrerer teils internationaler Publikationen [6,8-28], klinischen Einschätzungen und basierend auf Annahmen, sofern keine Daten zu den Risikofaktoren vorlagen. Da es zur Serokonversion nach einer 2. Impfung je Risikofaktor mehrere Angaben aus der Literatur oder einer klinischen Experteneinschätzung gab, berechnet der pU anhand der niedrigsten und höchsten Angabe einen Mittelwert.

Anschließend multipliziert der pU je Risikofaktor die Anteilswerte ohne Serokonversion nach der 2. und nach der 3. Impfung miteinander.

Nach Risikofaktoren gewichteter Anteilswert von Versicherten ohne Serokonversion nach 3 Impfungen gegen SARS-CoV-2

Des Weiteren ermittelt der pU für jeden Risikofaktor (siehe Schritt 3 und II Anhang A) die Anzahl der Versicherten in der WIG2-Stichprobe. Dabei können Versicherte mehr als 1 Risikofaktor zugeordnet werden. Die Versichertenzahl rechnet der pU analog zur Vorgehensweise in Schritt 4 auf die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten ab 12 Jahren hoch und bildet daraus die Summe ($n = 2\,011\,396$). Außerdem multipliziert der pU die risikofaktorspezifischen hochgerechneten Anzahlen mit den jeweiligen zuvor ermittelten Anteilswerten der Patientinnen und Patienten ohne Serokonversion nach 3 Impfungen gegen SARS-CoV-2 und bildet daraus die Summe ($n = 234\,454$). Der Quotient der beiden Anzahlen ($234\,454 / 2\,011\,396$) ergibt schließlich einen über alle Risikofaktoren populationsgewichteten Anteilswert von rund 11,66 % für Versicherte ohne Serokonversion nach 3 Impfungen. Den ungerundeten Anteilswert multipliziert der pU mit der Versichertenzahl aus Schritt 4 und weist als Ergebnis eine Anzahl von 215 264 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 6: Spanne zur Berücksichtigung potenzieller Unsicherheiten

Um potenziellen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, nimmt der pU pauschal eine Spanne von $\pm 10\%$ der Patientenzahl aus dem vorigen Schritt an und bestimmt so eine Anzahl von 193 738 bis 236 791 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU angegebene Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt unterschätzt. Maßgeblich für diese Bewertung ist die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ohne Serokonversion nach 3 Impfungen gegen SARS-CoV-2 (Schritt 5), die sich den vorgelegten Quellen nicht explizit entnehmen lässt. Dies sowie bestehende Unsicherheiten werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritten 3 und 4: Versicherte mit erhöhtem Risiko für ein serologisches Impfversagen gegen SARS-CoV-2

Der pU betrachtet für seine Herleitung der Zielpopulation den Teil der Versicherten gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung, bei denen aus medizinischen Gründen kein oder kein

ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 erzielt werden kann. Für den anderen Teil der Versicherten (Kontraindikation gegen einen SARS-CoV-2-Impfstoff und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf) geht der pU, einer Einschätzung der Ständigen Impfkommission (STIKO) [29] entsprechend, von einer geringen Anzahl aus.

Die im Weiteren vom pU herangezogenen Risikofaktoren für ein serologisches Versagen sind einerseits nicht abschließend. So wird im Bericht des RKI [6], den der pU als Quelle für den Großteil der Risikofaktoren angibt, darauf hingewiesen, dass die genannten Risikofaktoren nicht abschließend sind, sondern nur beispielhaften Charakter haben. Andererseits ist nicht für alle durch die Operationalisierung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten belegt, dass ein erhöhtes Risiko für ein serologisches Versagen vorliegt. Beispielsweise schließt der pU Patientinnen und Patienten mit Leberfibrose ein, für die dem Bericht des RKI [6] keine Angaben zu entnehmen sind. Auch aus der Studie von Shafrir et al. [7] ist nicht für alle Patientinnen und Patienten mit Leberfibrose ein erhöhtes Risiko für ein serologisches Versagen abzuleiten, sondern nur für Patientinnen und Patienten im Endstadium (Leberzirrhose).

Zu Schritt 5: Versicherte ohne Serokonversion nach 3 Impfungen gegen SARS-CoV-2

Der pU geht implizit davon aus, dass die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit fehlender Serokonversion nach 3 Impfungen gegen SARS-CoV-2 beschränkt ist. Diese Einschränkung der Zielpopulation ist den vom pU vorgelegten Quellen nicht explizit zu entnehmen. Das RKI weist im Zusammenhang mit einer Immundefizienz durch Therapeutika darauf hin, dass der Grad der Immundefizienz nicht nur vom Arzneimittel, sondern auch von patienteneigenen Faktoren abhängig ist [6]. Durch das Vorgehen des pU bleiben jedoch Personen unberücksichtigt, bei denen zwar auf eine Impfung gegen SARS-CoV-2 eine serologische Immunantwort nachgewiesen werden kann, diese jedoch so gering ausfällt, dass die betroffenen Personen ohne ausreichenden Immunschutz bleiben. In diesem Zusammenhang weist das RKI in seinem Bericht aus dem Jahr 2021 darauf hin, dass der serologische Wert, ab dem ein ausreichender Schutz angenommen werden kann, nicht bekannt ist [6]. Insgesamt ist davon auszugehen, dass nicht ausschließlich Patientinnen und Patienten zur GKV-Zielpopulation zählen, bei denen nach 3 Impfungen keine Serokonversion vorlag.

Zu Schritt 6: Spanne zur Berücksichtigung potenzieller Unsicherheiten

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

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 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 [30,31]. Dennoch erachtet die STIKO die Gabe einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab in begründeten Einzelfällen ergänzend zur Impfung gegen SARS-CoV-2 als mögliche additive Präventionsmaßnahme. Begründete Einzelfälle können Hochrisikopersonen mit schwerer Immundefizienz und einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung sein [29].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorgelegten Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

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 u. a. in den Eigenschaften des Virus, der Immunisierung der Gesamtbevölkerung sowie den Gegebenheiten in der Patientenversorgung haben. Daher ist, dem pU zufolge, die weitere Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen bzw. COVID-19 nicht vorhersehbar. Der pU macht dementsprechend keine Angaben zur zukünftigen Entwicklung.

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 ^a	Kommentar
Tixagevimab/ Cilgavimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, zur Präexpositionsprophylaxe ^b	193 738– 236 791	Die Angabe ist insgesamt unterschätzt. Maßgeblich für diese Bewertung ist die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ohne Serokonversion nach 3 Impfungen gegen SARS-CoV-2, die sich den vorgelegten Quellen nicht explizit entnehmen lässt.

a. Angaben des pU

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.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Tixagevimab/Cilgavimab benannt:

- beobachtendes Abwarten

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

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 01.04.2023 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. Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht bezifferbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tixagevimab/Cilgavimab Jahrestherapiekosten in Höhe von 2255,96 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel sind.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU an, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Die Kosten von beobachtendem Abwarten sind nicht bezifferbar.

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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Tixagevimab/Cilgavimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, zur Präexpositionsprophylaxe ^b	2255,96	0	0	2255,96	Die Angaben des pU sind unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel.
beobachtendes Abwarten		patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.

a. Angaben des pU
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.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

II 2.7 Versorgungsanteile

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

Laut pU ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen. Laut pU ist zu erwarten, dass Tixagevimab/Cilgavimab im Versorgungsalltag primär bei Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 [2] entsprechen. Zudem ist Tixagevimab/Cilgavimab laut pU das einzige verfügbare Arzneimittel zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 in Deutschland.

II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. Fachinformation EVUSHELD 150 mg + 150 mg Injektionslösung; Stand: März. 2023.
2. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) vom 5. April [online]. 2023 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/96/regelungstext.pdf?blob=publicationFile&v=2>.
3. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung. Studienbericht: Ermittlung der Anzahl an gesetzlich versicherten Patienten mit erhöhtem Risiko für ein inadäquates Ansprechen auf COVID-19-Impfungen in Deutschland (Daten von 2021). 2023.
4. Ständer S, Ketz M, Kossack N et al. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany; A Claims Database Analysis. Acta Derm Venereol 2020; 100(18): adv00309. <https://dx.doi.org/10.2340/00015555-3655>.
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.html>.
6. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung: Personen mit Immundefizienz - Koadministration mit Totimpfstoffen (Stand: 30.09.2021) [online]. 2021 [Zugriff: 23.01.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/39_21.pdf?blob=publicationFile.
7. Shafrir A, Amer J, Hakimian D et al. Advanced Liver Fibrosis Correlates With Impaired Efficacy of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Medical Employees. Hepatol Commun 2022; 6(6): 1278-1288. <https://dx.doi.org/10.1002/hep4.1901>.
8. Shroff RT, Chalasani P, Wei R et al. Immune responses to two and three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in adults with solid tumors. Nat Med 2021; 27(11): 2002-2011. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01542-z>.

9. Fendler A, Shepherd STC, Au L et al. Immune responses following third COVID-19 vaccination are reduced in patients with hematological malignancies compared to patients with solid cancer. *Cancer Cell* 2022; 40(2): 114-116.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2021.12.013>.
10. Cancernetwork. Adequate Antibody Responses Reported After COVID-19 mRNA-1273 Vaccination During Chemotherapy/Immunotherapy Treatment for Solid Tumors [online]. 2022 [Zugriff: 27.04.2023]. URL: <https://www.cancernetwork.com/view/adequate-antibody-responses-reported-after-covid-19-mrna-1273-vaccination-during-chemotherapy-immunotherapy-treatment-for-solid-tumors>.
11. Luangdilok S, Wanchaijiraboon P, Pakvisal N et al. Immunogenicity after a Third COVID-19 mRNA Booster in Solid Cancer Patients Who Previously Received the Primary Heterologous CoronaVac/ChAdOx1 Vaccine. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(10).
<https://dx.doi.org/10.3390/vaccines10101613>.
12. Ghione P, Gu JJ, Attwood K et al. Impaired humoral responses to COVID-19 vaccination in patients with lymphoma receiving B-cell-directed therapies. *Blood* 2021; 138(9): 811-814.
<https://dx.doi.org/10.1182/blood.2021012443>.
13. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer; interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2021; 22(6): 765-778.
[https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00213-8](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00213-8).
14. Ligumsky H, Safadi E, Etan T et al. Immunogenicity and Safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine Among Actively Treated Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2022; 114(2): 203-209. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djab174>.
15. Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW et al. Anti-spike antibody response to SARS-CoV-2 booster vaccination in patients with B cell-derived hematologic malignancies. *Cancer Cell* 2021; 39(10): 1297-1299. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2021.09.001>.
16. Furer V, Eviatar T, Zisman D et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population; a multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(10): 1330-1338.
<https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647>.
17. Schmiedeberg K, Vuilleumier N, Pagano S et al. Efficacy and tolerability of a third dose of an mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatoid arthritis with absent or minimal serological response to two previous doses. *Lancet Rheumatol* 2022; 4(1): e11-e13.
[https://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913\(21\)00328-3](https://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00328-3).

18. Bitoun S, Avouac J, Henry J et al. Very low rate of humoral response after a third COVID-19 vaccine dose in patients with autoimmune diseases treated with rituximab and non-responders to two doses. *RMD Open* 2022; 8(1). <https://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002308>.
19. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol* 2021; 6(60). <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>.
20. Schrezenmeier E, Bergfeld L, Hillus D et al. Immunogenicity of COVID-19 Tozinameran Vaccination in Patients on Chronic Dialysis. *Front Immunol* 2021; 12: 690698. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.690698>.
21. Stumpf J, Siepmann T, Lindner T et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *The Lancet Regional Health – Europe* 2021; 9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100178>.
22. aerzteblatt.de. COVID-19; Organtransplantierte auch nach 2. Impfdosis nicht sicher geschützt [online]. 2021 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/123704/COVID-19-Organtransplantierte-auch-nach-2-Impfdosis-nicht-sicher-geschuetzt>.
23. Hagin D, Freund T, Navon M et al. Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148(3): 739-749. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.029>.
24. Amodio D, Ruggiero A, Sgrulletti M et al. Humoral and Cellular Response Following Vaccination With the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients Affected by Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* 2021; 12: 727850. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.727850>.
25. Longlune N, Nogier MB, Miedougé M et al. High immunogenicity of a messenger RNA-based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(9): 1704-1709. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab193>.
26. Giambra V, Piazzolla AV, Cocomazzi G et al. Effectiveness of Booster Dose of Anti SARS-CoV-2 BNT162b2 in Cirrhosis: Longitudinal Evaluation of Humoral and Cellular Response. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(8). <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines10081281>.
27. Chauhan M, Nzeako I, Li F et al. Antibody response after a booster dose of SARS-CoV-2 vaccine in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. *Ann Hepatol* 2022; 27(4): 100702. <https://dx.doi.org/10.1016/j.aohp.2022.100702>.

28. Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM et al. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *Lancet HIV* 2021; 8(5): e294-e305. [https://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018\(21\)00070-9](https://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018(21)00070-9).
29. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023) [online]. 2023 [Zugriff: 27.02.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?blob=publicationFile.
30. COVRIIN. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante [online]. 2023 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?blob=publicationFile.
31. COVRIIN. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion; bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19); Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut [online]. 2023 [Zugriff: 05.07.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?blob=publicationFile.

II Anhang A Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen sowie Operationalisierung in der Routinedatenanalyse zur Quantifizierung der GKV-Zielpopulation

Tabelle 4: Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen sowie Operationalisierung in der Routinedatenanalyse zur Quantifizierung der GKV-Zielpopulation

Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen ^a	Berücksichtigte Diagnosen nach ICD-10, Therapien nach ATC-Klassifikation sowie Leistungen gemäß EBM und OPS ^a
Kreberkrankung unter immunsuppressiver / onkologischer Therapie	mindestens 1 der ICD-10-Codes: C00-C97, D46, D47.1, D47.4 in Verbindung mit mindestens 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD-10-Codes Z94.80, Z94.81, D90 ▪ ATC-Codes L01 (ohne L01CH, L01CP), L04AA, L04AB, L04AC, L04AD, L04AX ▪ OPS 8-52, 8-53, 8-541 bis 8-547, 8-549 ▪ EBM-Ziffern 17372, 25214, 25310, 25321, 25324, 25325, 25326, 25327, 25328, 25330 bis 25336
Autoimmunerkrankung unter immunsuppressiver Therapie	mindestens 1 der ICD-10-Codes: M05, M06, M30, M31.3, M31.5, M31.7, M32, M33, M34, M35.2, D86, L40.0, G35, L10.0, N00.0 bis N00.7, N01.0 bis N01.7, N02.0 bis N02.7, N03.0 bis N03.7, N04.0 bis N04.7, N06.0 bis N06.7, N07.0 bis N07.7, K75.4 in Verbindung mit mindestens 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ATC-Codes L04AA, L04AB, L04AC, L04AD, L04AX, L01FA01, L01FA02, L01FA03
Organtransplantation	mindestens 1 der ICD-10-Codes: Z94.0 bis Z94.4, Z94.88 und / oder Verwendung von Rapamycin (mTOR) und / oder Calcineurin-Inhibitoren: ATC L01EG und / oder L04AD
primäre und / oder sekundäre Immundefekte	mindestens 1 der ICD-10-Codes D80 bis D84
chronische Nierenerkrankung mit Erfordernis einer chronischen Dialyse	mindestens 1 der ICD-10-Codes N18.4, N18.5 in Verbindung mit mindestens 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD-10-Code Z49 ▪ EBM-Ziffern 13602, 13610, 13611, 04562, 04564, 40828, 40815, 40823, 40824, 40817, 40818, 40819, 40826, 40827
HIV-Infektion mit CD4+-T-Zellen < 200/μl	ICD-10-Code U61.3!
Leberfibrose und / oder Leberzirrhose	mindestens 1 der ICD-10-Codes K74, K70.3, K70.41, K70.42, K71.7, K72.1
<p>a. Angaben des pU</p> <p>ATC-Klassifikation: Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	