

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. September 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Tixagevimab/Cilgavimab

(COVID-19, Präexpositionsprophylaxe)

veröffentlicht am 15. August 2023

Vorgangsnummer 2023-05-15-D-944

IQWiG Bericht Nr. 1611

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tixagevimab / Cilgavimab (Evusheld®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studie
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. SARS-CoV-2-Infektion
 4. 3. 2. 2. Hospitalisierung
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
 5. Kombinationstherapie
 6. Ausmaß des Zusatznutzens
 7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Tixagevimab / Cilgavimab (Evusheld®) ist ein Verfahren für ein Arzneimittel zur Präexposition prophylaxe bei COVID-19. Tixagevimab / Cilgavimab ist zugelassen zur Präexposition prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Vorgaben der COVID-19 Vorsorgeverordnung	Beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Immundefiziente Patientinnen und Patienten (Pat.) haben – auch bei den aktuell in Deutschland dominierenden Varianten und Rekombinanten – ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf.
- Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Tixagevimab / Cilgavimab für die Präexposition prophylaxe ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie PROVENT. Im Dossier grenzt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation entsprechend den Vorgaben der deutschen COVID-19-Vorsorgeverordnung ein.
- Tixagevimab / Cilgavimab führte in der Gesamtstudie und in der Subpopulation zu einer signifikanten Reduktion an COVID-19-Erkrankungen. Die Hospitalisationsrate wurde in der Gesamtpopulation, aber nicht in der Subpopulation, gesenkt. Die Mortalität war insgesamt niedrig und nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen.
- Die Verträglichkeit von Tixagevimab / Cilgavimab war gut, die Rate unerwünschter Ereignisse lag im Verum- und im Placebo-Arm etwa gleich hoch.

Tixagevimab / Cilgavimab ist eine Option zur Prophylaxe bei immundefizienten Pat. mit unzureichender Immunantwort auf die Schutzimpfung und hohem Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund der veränderten Infektionslage, der retrospektiven Anpassung der Zielpopulation an die Vorgaben der deutschen COVID-19-Vorsorgeverordnung und der niedrigen Anzahl an Ereignissen nicht möglich.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von Tixagevimab / Cilgavimab bei den derzeit in Deutschland dominierenden Varianten und Rekombinanten von SARS-CoV-2 vor.

2. Einleitung

SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei fast 700.000.000 Personen dokumentiert, etwa 7.000.000 Pat. sind verstorben [1]. In Deutschland sind über 38.000.000 Personen an COVID-19 erkrankt und etwa 175.000 verstorben [2].

Ausgelöst wurde die Pandemie in Deutschland zu Beginn 2021 durch den Wildtyp von SARS-CoV-2, gefolgt von Varianten mit höherer Infektiosität und unterschiedlicher klinischer Symptomatik. Die Verteilung der Varianten und Rekombinanten hat sich auch 2023 fast wöchentlich verändert [3].

Seit Mitte Juli 2023 steigen die Infektionszahlen wieder deutlich und um ein Mehrfaches an.

3. Stand des Wissens

Die zugelassenen Schutzimpfungen verhindern die Infektion nicht, reduzieren aber das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 70-95%. Auffrischimpfungen (Booster) können die Immunantwort verbessern und werden auch in Deutschland empfohlen [4].

Immundefiziente Pat. haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [4]. Betroffen sind vor allem Pat. mit hereditären Immundefekten sowie Pat. nach Organtransplantation, Pat. nach Stammzelltransplantation ohne vollständige immunologische Rekonstitution sowie Pat. mit hämatologischen Neoplasien, Autoimmunerkrankungen und aktiven soliden, insbesondere metastasierten Tumorerkrankungen [5-7]. Diese Pat. gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19.

Das Konzept der Präexposition prophylaxe wurde von anderen Virusinfektionen übernommen.

Tixagevimab und Cilgavimab wurden ursprünglich aus den B-Zellen von Rekonvaleszenten nach SARS-CoV-2-Infektion isoliert. Die beiden rekombinanten, monoklonalen Antikörper binden an zwei nicht-überlappende Epitope der Receptor-Binding-Domain (RBD) des Virus. Aufgrund einer Modifikation des Fc-Rezeptors haben sie eine verlängerte Halbwertszeit und eine mögliche Wirksamkeit von bis zu 6 Monaten. Die Applikation erfolgt durch zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen.

Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Tixagevimab / Cilgavimab zur Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung einer SARS-CoV-2-Erkrankung

Studie ¹	Personen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	SARS-CoV-2 Infektion		Mortalität ⁵
					Diagnose	Hospitalisierung ⁴	
PRO-VENT [8],	erhöhtes Risiko für unzureichendes Impfansprechen oder erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion	Placebo	Tixagevimab 150 mg + Cilgavimab 150 mg (Evusheld™) i.m. getrennt als Einmalgabe	5197 (2:1)	1,0 vs 0,2 ^{6,7} p < 0,001	1,0 vs 0,1 0,08 p < 0,0001	
Dossier	+ Immundefizienz				519 (2:1)	4,6 vs 0,9 ⁸ 0,18 p = 0,011	0,0 vs 0,3 n. s.

¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Personen, Randomisierung in Klammern; ⁴ Hospitalisierung - Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache; ⁵ Mortalität – kein eigener Endpunkt, erhoben im Rahmen der Sicherheit, als Rate in %; ⁶ Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis Tag 29, als Rate in %; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁹ Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis Tag 183 nach Gabe des Prüfpräparates, als Rate in %; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Tixagevimab und Cilgavimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat ein beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrischen, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie PROVENT. Einschlusskriterien umfassten Alter ≥ 60 Jahre, Komorbidität (Adipositas, Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, Immunsuppression aufgrund von Arzneimitteln/Grundkrankheit), Vorgeschichte einer schweren Reaktion auf einen zugelassenen Impfstoff oder erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion aufgrund von Lebenssituation/beruflicher Tätigkeit. Zu den Ausschlusskriterien gehörten eine vorherige SARS-CoV-2-Schutzimpfung, eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion und der Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.

Der pharmazeutische Unternehmer grenzt die Patientenpopulation entsprechend den Vorgaben der deutschen COVID-19-Vorsorgeverordnung ein. Er identifiziert 506 Pat. mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung.

Die Rekrutierung für die Studie begann am 21. November 2020. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Mortalität war kein Endpunkt von PROVENT. Die Daten zur Sterblichkeit wurden im Rahmen der Sicherheit von Tixagevimab / Cilgavimab ausgewertet. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. SARS-CoV-2-Infektion

Der Anteil von Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion war primärer Endpunkt der Studie. Durch die Präexpositionsprophylaxe wurde die Rate von COVID-19-Erkrankungen in der Gesamtstudie und in der VO-Population signifikant gesenkt (HR 0,18; $p=0,011$).

4. 3. 2. 2. Hospitalisierung

Hospitalisierung einschl. Notaufnahmebesuch, Notfallambulanzbesuch oder Tod durch jegliche Ursache war einer der sekundären Studienendpunkte der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich in der VO-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Die Anzahl von Hospitalisierungen lag im Placebo-Arm bei 1%.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in PROVENT nicht erhoben.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Gesamtstudie waren Kopfschmerzen (6%), Müdigkeit (5%) und Husten (3%). Diese Nebenwirkungen traten in gleicher Häufigkeit im Placebo-Arm auf. Erhöht war die Rate von Myokardinfarkten im Tixagevimab / Cilgavimab-Arm (0,6 vs 0,2%), allerdings fand sich kein klarer zeitlicher Zusammenhang mit der Applikation des Medikamentes [8].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG fokussiert auf die Teilpopulation der in das Dossier aufgenommen Pat. und auf die nach Ansicht der IQWiG-Mitarbeiter*innen fehlende Übereinstimmung mit den Vorgaben von G-BA und BMG.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

6. Kombinationstherapie

Das Kombinationspräparat Tixagevimab / Cilgavimab wird allein und nicht in Kombination mit anderen Anti-COVID-19-Arzneimitteln eingesetzt. Die im Entwurf des G-BA aufgeführte Kombination von Tixagevimab / Cilgavimab mit Casirivimab und Imdevimab (Ronapreve®) wird in der Versorgung nicht eingesetzt. Es sind uns auch keine Daten bekannt, die eine solche Kombinationstherapie in der jetzigen Situation der COVID-19-Pandemie unterstützen oder sogar rechtfertigen würden.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

Die einmalige Gabe von Tixagevimab / Cilgavimab führte in der Gesamtzulassungsstudie PROVENT und in der Patientenpopulation des Dossiers zur signifikanten Senkung der Rate an COVID-19-Erkrankungen. In der Gesamtstudie wurde auch die Rate an Hospitalisierung bzw. Besuchen in der Notaufnahme gesenkt. Die Mortalität wurde nicht beeinflusst.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Subpopulation von Pat. mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf COVID-19 Vakzine zeigt sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Morbidität.

Im Kontext dieser Nutzenbewertung und der aktuellen COVID-19-Situation sind insbesondere folgende Punkte zu diskutieren:

Einschlusskriterien

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ausgewerteten Pat. stellen nur eine Subpopulation der Zulassungsstudie dar. Die STIKO war in ihrer Empfehlung den Stellungnahmen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften gefolgt und empfiehlt den Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab bei Pat. mit eingeschränkter Immunantwort auf aktive, entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) durchgeführte SARS-CoV-2-Schutzimpfungen [4]. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien schließen Pat. mit nachgewiesener Immundefizienz ein, erweitern diese aber auch auf „vulnerable“ Pat.

Wirksamkeit bei Varianten und Rekombinanten

Klinische Daten zur Wirksamkeit von Tixagevimab / Cilgavimab bei den aktuell in Deutschland dominierenden Varianten und Rekombinanten von SARS-CoV-2 liegen nicht vor. Daten zu Wirksamkeit von Tixagevimab / Cilgavimab bei den derzeit dominierenden Varianten / Rekombinanten liegen nicht vor [4]. Aktuell ist von stark reduzierter oder fehlender Wirksamkeit auszugehen [9].

Die Grundstrategie zum Umgang mit SARS-CoV-2 hat sich in den letzten Monaten nicht geändert. Sie besteht aus Prophylaxe und frühzeitiger Intervention. Tixagevimab / Cilgavimab ist eine ergänzende Option zur Prophylaxe bei immundefizienten Pat. mit unzureichender Immunantwort auf die Schutzimpfung und hohem Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung.

Angesichts der wieder steigenden Infektionszahlen ist eine Verfügbarkeit aller wirksamen Arzneimittel erforderlich.

8. Literatur

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. [RKI - Coronavirus SARS-CoV-2](#)
3. [Arbeitsmappe: IGS Dashboard \(rki.de\)](#)
4. [RKI - Impfungen A - Z - STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung](#)
5. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
6. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patientinnen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html>
7. Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, von Lilienfeld-Toal M: COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. Nat Rev Clin Oncol 11:1-17, 2022. DOI: [10.1038/s41571-022-00610-8](https://doi.org/10.1038/s41571-022-00610-8)
8. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S et al.: Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of Covid-19. N Engl J Med 386: 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2116620](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116620)
9. [FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S. | FDA](#)

Stellungnahme

Die Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften von Prof. Dr. Oliver A. Cornely (DGHO, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), PD Dr. Nicola Giesen (DGHO, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart), Dr. Jakob Malin (DGI, Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Abteilung Infektiologie, Köln), Prof. Dr. Christina Rieger (Medizinische Gemeinschaftspraxis, Germering), PD Dr. Christoph Spinner (DGI, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München), Prof. Dr. Tobias Tenenbaum (DGPI, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Infektiologie und Pneumologie, Mannheim), Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie, Jena), Prof. Dr. Clemens Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Campus Virchow) erarbeitet.