

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Tixagevimab/Cilgavimab (erstmalige Dossierpflicht: COVID-19,
erhöhtes Risiko für schweren Verlauf, ≥ 12 Jahre)

Vom 20. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 07.06.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff
Tixagevimab/Cilgavimab wie folgt ergänzt:**

Tixagevimab/Cilgavimab

Beschluss vom: 20. April 2023

In Kraft getreten am: 20. April 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. September 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. April 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-111), sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Schwere COVID-19 und Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie TACKLE: placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-I/II/III-Studie; direkter Vergleich: Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo

Mortalität

Studie TACKLE Endpunkt Zeitpunkt	Tixagevimab/ Cilgavimab		Placebo		Tixagevimab/ Cilgavimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamtmortalität bis Tag 169	399	4 (1,0)	407	6 (1,5)	0,68 [0,19; 2,39]; 0,547

Morbidität

Studie TACKLE Endpunkt Zeitpunkt	Tixagevimab/ Cilgavimab		Placebo		Tixagevimab/ Cilgavimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Schwere COVID-19^b					
bis Tag 29	410	16 (3,9)	419	37 (8,8)	0,44 [0,25; 0,78]; 0,005
schwere Ateminsuffizienz (ergänzend dargestellt)^c					
bis Tag 29	413	3 (0,7)	421	11 (2,6)	0,28 [0,08; 0,996]; 0,049
Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache					
bis Tag 29	413	6 (1,5)	421	11 (2,6)	0,56 [0,21; 1,48]; 0,240
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache					
bis Tag 169	413	28 (6,8)	421	48 (11,4)	0,59 [0,38; 0,93]; 0,022
COVID-19-Symptomatik					
keine geeigneten Daten					

Studie TACKLE Endpunkt Zeitpunkt	Tixagevimab/ Cilgavimab		Placebo		Tixagevimab/ Cilgavimab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tage [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tage [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
Rückkehr zu normaler Gesundheit					
bis Tag 29	413	29 [27; 29] 270 (65,4)	421	29 [n. b.; n. b.] 266 (63,2)	1,12 [0,95; 1,33]; 0,190

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Studie TACKLE Endpunkt	Tixagevimab/ Cilgavimab		Placebo		Tixagevimab/ Cilgavimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt) ^e	413	136 (32,9)	421	147 (34,9)	–
SUEs ^e	413	13 (3,1)	421	13 (3,1)	1,03 [0,48; 2,19]; 0,947
schwere UEs ^e	keine geeigneten Daten				
Abbruch wegen UEs ^f	413	0 (0)	421	0 (0)	–
Überempfindlich- keitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle	keine geeigneten Daten				

^a CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig)

^b operationalisiert als das Auftreten von Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate), Hypoxämie (Sauerstoffsättigung < 90 % in Raumluft und / oder schwere Atemnot), oder eines WHO-Scores auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher

^c definiert als Bedarf an mechanischer Beatmung, ECMO, nicht invasiver Beatmung oder Sauerstoffzufuhr über eine High-Flow-Nasenkanüle

^d Cox-Model, stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig)

^e Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden. Aufgrund der breitgefächerten COVID-19-Symptomatik ist jedoch naheliegend, dass weitere Ereignisse enthalten sind, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können.

^f Dargestellt sind Abbrüche der Therapie wegen UEs; In Modul 4A legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Abbrüchen der Studie wegen UEs für die Studie TACKLE vor (3 [0,7 %] vs. 7 [1,7 %])

Verwendete Abkürzungen:
 CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

- c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

0 Patientinnen und Patienten²

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

0 Patientinnen und Patienten

² Bei Patientinnen und Patienten mit relevanter Immunsuppression und/oder prolongierter Virusausscheidung kann im Einzelfall der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab als Kombinationstherapie mit Virustatika erwogen werden, sofern Tixagevimab/Cilgavimab nicht als unwirksam gegen die vorherrschende oder nachgewiesene Virusvariante gewertet wird.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Evusheld (Wirkstoff: Tixagevimab/Cilgavimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_de.pdf

Für Tixagevimab/Cilgavimab wurde gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland zirkulierenden Omikron-Virusvarianten³ eine deutlich reduzierte (BA.1, BA.4, BA.5) bzw. nicht vorhandene (BQ.1/BQ.1.1, BA.4.6, BF.7. XBB) Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests nachgewiesen. Diese Varianten wurden in der zulassungsbegründenden Studie TACKLE nicht untersucht. Die untersuchten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren überwiegend mit den Virusvarianten Alpha, B.1.1.519, Gamma und Delta infiziert.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht und mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tixagevimab/Cilgavimab	4 511,92 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	360,00 €
Gesamt	4 871,92 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

³ [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(02.03.2023\)](#)

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tixagevimab/Cilgavimab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19 eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

- b) Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

- c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. April 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken