

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tixagevimab/Cilgavimab eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) wurde am 15. Juni 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 16. September 2022 hat Tixagevimab/Cilgavimab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird und wurde damit erstmalig nach 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nummer 4 dossierpflichtig.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Oktober 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab mit dem neuen Anwendungsgebiet „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“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) gemäß Fachinformation

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 6. April 2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo:

- zu 1. Neben Tixagevimab/Cilgavimab sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Sotrovimab zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.
- zu 2. Im Anwendungsgebiet der Therapie der COVID-19-Erkrankung, ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, sind keine nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.

- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Remdesivir nach § 35a SGB V vom 16. September 2021 und 7. Juli 2022.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab nach § 35a SGB V vom 6. Oktober 2022.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Sotrovimab nach § 35a SGB V vom 3. November 2022.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir nach § 35a SGB V vom 15. Dezember 2022.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Zum aktuellen Zeitpunkt orientiert sich die Behandlung der COVID-19-Erkrankung an der klinischen Ausprägung (mild, schwer) mit den vorwiegenden Symptomen. Ein überwiegender Anteil der Erwachsenen mit leichter bis moderater, symptomatischer COVID-19-Erkrankung kann ambulant betreut werden. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. Bei Personen in ambulanter Betreuung können supportive Maßnahmen z.B. Analgetika oder Antipyretika und bei älteren und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten ggf. eine Thromboembolieprophylaxe beinhalten.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden die Wirkstoffe Remdesivir, Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab und Nirmatrelvir/Ritonavir durch den G-BA bewertet.

Für Remdesivir wurde für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert bisher nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Remdesivir nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Patientengruppen bestimmt.

Für Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab wurden für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, für die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und bei denen die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der die Wirkstoffe eine ausreichende Wirksamkeit aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Die Virusvarianten, gegenüber denen Casirivimab/Imdevimab bzw. Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweisen, kursieren derzeit nicht mehr. Für Casirivimab/Imdevimab konnte gegenüber den derzeit dominierenden Omikron-Varianten keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen werden. Für Sotrovimab konnte gegenüber den derzeit dominierenden Omikron-Varianten nur eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen

werden. Folglich hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit COVID-19 durch eine Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der die Wirkstoffe keine ausreichende Wirksamkeit aufweisen, keinen Zusatznutzen feststellen können. Daher wird weder Casirivimab/Imdevimab noch Sotrovimab zum jetzigen Zeitpunkt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Tixagevimab/Cilgavimab bestimmt.

Für Nirmatrelvir/Ritonavir wurde für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Nirmatrelvir/Ritonavir nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Patientengruppen bestimmt.

Darüber hinaus ist der Wirkstoff Regdanvimab, zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Unabhängig von der klinischen Bedeutung ist Regdanvimab zum aktuellen Zeitpunkt in Deutschland nicht verfügbar und stellt daher keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen, sodass eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 angezeigt sein kann. Diese Therapiesituation wird für den Behandlungsbeginn mit Tixagevimab/Cilgavimab nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert. In diesen Fällen kann, insbesondere bei einer schweren Organbeteiligung (Lunge, Niere), auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig sein. Für Erwachsene mit schwereren Verläufen, die einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bedürfen, können supportive Maßnahmen unter anderem die frühzeitige Sauerstoffgabe oder bei schwerer respiratorischer Beeinträchtigung auch die mechanische Beatmung sowie in Abhängigkeit der Vor- und Begleiterkrankungen eine Thromboseprophylaxe bzw. therapeutische Antikoagulation und eine bilanzierte Flüssigkeitstherapie beinhalten. Eine Prävention von Sekundärinfektionen sowie eine leitliniengerechte Sepsistherapie sollte gegeben sein.

Entsprechend der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 soll eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung erfolgen. Da dies spätere Therapiesituationen betrifft, ist es von der für das vorliegende Anwendungsgebiet hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst.

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt für alle zu bewertenden Patientenpopulationen eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Tixagevimab/Cilgavimab. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der COVID-19-Erkrankung gewährleistet. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patienten sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Diese Therapien können auch unter der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab angewendet werden.

Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patienten sind sowohl im Interventionsarm, als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z.B.

Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab wie folgt bewertet:

- 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

Für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Aus den Studiendaten der Studie TACKLE [Beschreibung der Studie siehe unter Patientenpopulation b)] geht hervor, dass ca. 38 % der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Sequenzierungsdaten zur Verfügung standen, mit der Alpha-Variante infiziert waren. Weitere häufig nachgewiesene Varianten waren B.1.1.519 (19 %), Gamma (12 %) und Delta (10 %). Die aktuell vorherrschenden Omikron-Virusvarianten wurden unter den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern nicht festgestellt. Gemäß Fachinformation zeigt Tixagevimab/Cilgavimab in vitro eine antivirale Aktivität gegen die Omikron-Variante BA.2, während Omikron-Varianten BA.1, BA.1.1, BA.4 und BA.5 eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tixagevimab/Cilgavimab aufweisen. Gegenüber den weiteren Sublinien BQ.1/BQ.1.1, BA.4.6, BF.7. XBB liegt laut Angaben der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) beim Robert Koch-Institut (RKI) in vitro hingegen keine Neutralisationsaktivität vor².

Tixagevimab/Cilgavimab zeigt daher gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland zirkulierenden Omikron-Virusvarianten (BA.2.75; BA.5; XBB.1 und jeweilige Sublinien) eine deutlich reduzierte bzw. nicht vorhandene Wirksamkeit (nachgewiesen anhand von in vitro Neutralisationstests). Aufgrund dieser deutlich reduzierten bzw. nicht vorhandenen Wirksamkeit sind die in der Studie TACKLE beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, die mit den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Omikron-Virusvarianten infiziert sind, nicht übertragbar.

² Fachgruppe COVRIIN: [Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion](#) [Stand: 27.01.2023; zuletzt aufgerufen am 02.03.2023]

In der Studie TACKLE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Folglich sind auf Basis der Studie TACKLE ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt.

Daher ist für Erwachsene, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Tixagevimab/Cilgavimab vorliegt (derzeit Omikron-Virusvarianten), keine Aussage zum Zusatznutzen einer Behandlung von COVID-19 mit Tixagevimab/Cilgavimab möglich. Für diese Patientenpopulation (Patientenpopulation a) ist ein Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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

Für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie TACKLE vor.

Bei der Studie TACKLE handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit mittels Polymerase-Kettenreaktion(PCR)-Test ≤ 3 Tage vor Studienbeginn bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen. Die Symptome mussten ≤ 7 Tage vor dem Studieneinschluss eingesetzt haben und innerhalb von 24 Stunden vor Studienbeginn noch bestehen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sollten die Patientinnen und Patienten nicht hospitalisiert sein und keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft) benötigen. Dabei sollten mindestens 60 % der Patientinnen und Patienten ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen. Dieses war in der Studie anhand der Risikofaktoren Alter ≥ 65 Jahre, Krebs, chronische Lungenerkrankung/Asthma, Adipositas, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, geschwächtes Immunsystem (durch Organtransplantation, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immundefekte, HIV, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderer immunsuppressiver Medikamente), chronische Lebererkrankung, Sichelzellenanämie und Rauchen definiert. Diese Kriterien entsprechen den RKI-Risikokriterien für einen schweren Verlauf von COVID-19. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten hatten, aus der Studie ausgeschlossen. Demzufolge wurden in der Studie TACKLE ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz betrachtet.

Insgesamt wurden 910 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach dem Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung (hohes Risiko vs. niedriges Risiko) und der Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 vs. > 5 Tage). Ca. 90 % der Patientinnen und Patienten wiesen entsprechend der oben genannten Kriterien ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf auf.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse einer präspezifizierten Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die die Studienmedikation gemäß Fachinformation innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und zu Studienbeginn nicht hospitalisiert waren. Diese umfasst insgesamt 834 Patientinnen und Patienten von denen 413 mit Tixagevimab/Cilgavimab und 421 mit Placebo behandelt wurden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation entspricht nicht vollständig der vorliegenden Fragestellung. Die Ergebnisse aus den im Dossier vorliegenden Subgruppenanalysen zeigen jedoch, dass die in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation enthaltenen Patientinnen und Patienten mit einem geringen Risiko für einen schweren Verlauf keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse haben. Darüber hinaus sind Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn zur Isolierung hospitalisiert wurden (< 8 % der Studienpopulation) nicht von der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation umfasst. Trotz der bestehenden Einschränkungen wird die Relevanz der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation nicht infrage gestellt.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art bis Tag 29. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie TACKLE insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Diese wurden in beiden Studienarmen etwa gleich häufig verabreicht. Weitere in der Studie häufig eingesetzte Begleittherapien spiegeln die Grunderkrankungen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf wider. Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie TACKLE stellt trotz der zunehmenden Verfügbarkeit und Anwendung von Virostatika und monoklonalen Antikörpern aus Sicht des G-BA zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation der Pandemie in Deutschland

Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie TACKLE ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden

kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation b) unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.

Des Weiteren wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen die Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, nicht nachgewiesen.

Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie TACKLE eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, grundsätzlich möglich. Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist (Patientenpopulation b), herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Schwere COVID-19

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

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

Die in den Endpunkt eingehenden Ereignisse sind geeignet den schweren Verlauf einer COVID-19 adäquat abzubilden, da sie einer schweren Symptomatik entsprechen. Ein WHO-Score von 5 oder höher bedeutet zudem, dass die Patientinnen und Patienten hospitalisiert sind und eine Gabe von Sauerstoff benötigen. Darüber hinaus sind die Ergebnisse dieser Operationalisierung mit den Ergebnissen der Erhebung von schwerer COVID-19 operationalisiert als Hospitalisierung wegen COVID-19 vergleichbar. Daher werden nur die Ergebnisse dieser Operationalisierung für die Nutzenbewertung herangezogen und im Beschluss dargestellt.

Für den Endpunkt schwere COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Tixagevimab/Cilgavimab.

Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache

Der Endpunkt *Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache* stellt eine weitere Operationalisierung der Krankheitsprogression dar und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt *Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Weitere Endpunkte zur Morbidität (schwere Ateminsuffizienz; Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu weiteren Endpunkten vor, die aus seiner Sicht die Progression der Erkrankung abbilden. Dies sind Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache sowie der Endpunkt Ateminsuffizienz. Der Endpunkt Ateminsuffizienz wird bereits über den Endpunkt schwere COVID-19 abgebildet, und wird deswegen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, die Ergebnisse sind ergänzend dargestellt.

Ein WHO-Score von 5 oder höher in der Operationalisierung des Endpunkts *schwere COVID-19* bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten hospitalisiert sind und eine Gabe von Sauerstoff benötigen. Aufgrund der sich in Teilen überschneidenden Operationalisierung der Endpunkte *schwere COVID-19* und *Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache* kann eine Doppelerfassung von Ereignissen nicht ausgeschlossen werden. Dennoch werden die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Gesamthospitalisierung im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet werden. Bei der Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Tixagevimab/Cilgavimab.

Rückkehr zu normaler Gesundheit

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

Für den Endpunkt Rückkehr zu normaler Gesundheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

COVID-Symptomatik

Für den Endpunkt COVID-19-Symptomatik liegen keine geeigneten Daten vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen sind nicht sinnvoll interpretierbar, da sich keine Aussagen über die Symptombelastung der Patientinnen und Patienten treffen lassen. Dies betrifft sowohl die Betrachtung einzelner Symptome als auch die vorgelegte Responderanalyse. So werden in der Responderanalyse ausschließlich Ereignisse berücksichtigt, bei denen sich bereits bestehende Symptome verschlechtert haben, nicht aber verbesserte oder neu aufgetretene Symptome.

Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs

Für die Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor, da die Einschätzung der Schwere der UEs nicht anhand einer etablierten Klassifikation, sondern nach vom pharmazeutischen Unternehmer definierten Kategorien erfolgte. Es traten keine Ereignisse im Endpunkt Abbruch wegen UEs auf.

Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle

Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle wurden in der Studie TACKLE zwar erfasst, jedoch nicht anhand präspezifizierter Kriterien. Darüber hinaus ist unklar, welche Ereignisse in die vom pU vorgelegten Auswertungen eingegangen sind. Für den Endpunkt Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung liegt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie TACKLE vor, in der Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo bei nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten in der Frühphase der COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigten, verglichen wurde.

In der Kategorie Mortalität zeigte für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Morbiditätsendpunkte *schwere COVID-19, Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache, Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache* und *Rückkehr zu normaler Gesundheit* werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei den Endpunkten *schwere COVID-19* und *Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache* zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Tixagevimab/Cilgavimab. Aufgrund der sich in Teilen überschneidenden Operationalisierung der beiden Endpunkte kann jedoch eine Doppelerfassung von Ereignissen nicht ausgeschlossen werden. Bei den weiteren Endpunkten *Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache* und *Rückkehr zu normaler Gesundheit* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Tixagevimab/Cilgavimab.

Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in der Kategorie Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten *schwere COVID-19* und *Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache* wird für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung zur Behandlung von Infektionen mit einer Virusvariante, für die

Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Neutralisierungsaktivität hat, ein geringer Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Studie TACKLE.

Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) als niedrig eingestuft.

Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie TACKLE eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, ist grundsätzlich möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, die in der Gesamtschau für die Aussagesicherheit die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen rechtfertigen.

c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre 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

Für die Behandlung jugendlicher Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen keine Daten vor (siehe Studienbeschreibung bei Patientenpopulation b). Es wird auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Jugendliche ab 12 Jahren geliefert. Da keine Daten vorliegen, kann auch keine differenzierte Aussage zur Wirkung bei den unterschiedlichen Virusvarianten vorgenommen werden. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes des Arzneimittels Evusheld mit dem Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab. Tixagevimab/Cilgavimab ist zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und

Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden in Abhängigkeit von Virusvarianten und dem Patientenalter drei Patientengruppen unterschieden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA jeweils eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Studie TACKLE vor.

Da Tixagevimab/Cilgavimab gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 eine deutlich reduzierte bzw. nicht vorhandene Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests aufweist, kommt eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab derzeit regelhaft nicht in Frage.

Zu Patientengruppe a):

In der Studie TACKLE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten untersucht, die mit Virusvarianten infiziert waren, für die eine ausreichende Neutralisationsaktivität vorlag. Für Erwachsene, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Tixagevimab/Cilgavimab vorliegt, ist keine Aussage zum Zusatznutzen der Behandlung von COVID-19 mit Tixagevimab/Cilgavimab möglich. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Zu Patientengruppe b):

In der Kategorie Mortalität zeigte für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den Morbiditätsendpunkten *schwere COVID-19* und *Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache* zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Tixagevimab/Cilgavimab. Aufgrund der sich in Teilen überschneidenden Operationalisierung der beiden Endpunkte kann jedoch eine Doppelerfassung von Ereignissen nicht ausgeschlossen werden. Bei den weiteren Endpunkten *Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund jeglicher Ursache* und *Rückkehr zu normaler Gesundheit* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Tixagevimab/Cilgavimab.

Aufgrund der Limitationen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung insgesamt reduziert.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen geringer Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.

Zu Patientengruppe c):

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen in der Studie TACKLE keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab somit nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Aufteilung der Patientenpopulationen ergibt sich über eine Infektion der Patientinnen und Patienten mit einer Virusvariante gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende bzw. eine deutlich eingeschränkte Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI³ sind derzeit 100 % der Infektionen in Deutschland den Omikron-Varianten zuzuordnen.

Die Virusvarianten, bei denen Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Wirksamkeit zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr in Deutschland.

Dementsprechend finden sich derzeit in Deutschland nur Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegen die Tixagevimab/Cilgavimab keine bzw. eine deutlich eingeschränkte Wirksamkeit aufweist.

Bei der Entscheidung über den Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19 sollen Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Tixagevimab/Cilgavimab berücksichtigt werden.

Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 eine deutlich reduzierte bzw. keine Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests aufweist, kommt derzeit eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab regelhaft nicht in Frage. Nur bei Patientinnen und Patienten mit relevanter Immunsuppression und/oder prolongierter Virusausscheidung kann im Einzelfall der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab als Kombinationstherapie mit Virostatika erwogen werden, sofern Tixagevimab/Cilgavimab nicht als unwirksam gegen die vorherrschende oder nachgewiesene Virusvariante gewertet wird.

2.3 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

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

Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren mit den Virusvarianten Alpha, B.1.1.519, Gamma und Delta infiziert.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tixagevimab/Cilgavimab	2 x täglich	1	1	1
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Es wurden die in der Fachinformation empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tixagevimab/ Cilgavimab	150 mg /150 mg	300 mg/ 300 mg	2 x 150 mg / 150 mg	1	2 x 150 mg / 150 mg
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenab gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tixagevimab/Cilgavimab	1 ILO	2 496,76 €	2,00 €	238,80 €	2 255,96 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 15. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Anwendung von Tixagevimab/Cilgavimab wird entsprechend der Monoklonale-Antikörper-Verordnung (MAKV; gültig bis 7. April 2023) eine einheitliche pauschale Vergütung für vertragsärztliche Leistungen gewährt. Die Vergütung für die Anwendung von Sotrovimab bei einem mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten beträgt 360 €.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tixagevimab/Cilgavimab	Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patientinnen und Patienten	1	360,00 €	360,00 €

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 14. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Oktober 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Februar 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 5. April 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. März 2023 15. März 2023 22. März 2023 5. April 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken