

# 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,  
Präexpositionsprophylaxe,  $\geq 12$  Jahre)

Vom 2. November 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen and eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tixagevimab/Cilgavimab eingesetzt werden können .....</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>17</b>

## **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**

Das Arzneimittel Evusheld mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab wurde am 25. März 2022 in der Indikation COVID-19, Präexpositionsprophylaxe,  $\geq 12$  Jahre zugelassen. Am 15.06.2022 wurde Evusheld in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Das Arzneimittel Evusheld war in der Indikation COVID-19, Präexpositionsprophylaxe,  $\geq 12$  Jahre zu diesem Zeitpunkt gemäß § 1a CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung unter den dort genannten Voraussetzungen erstattungsfähig. Eine Nutzenbewertung wurde zunächst nicht durchgeführt, weil die Erstattungsfähigkeit bis zum 25. November 2022 befristet war und somit Unklarheit hinsichtlich des Bestehens einer Erstattungsfähigkeit zum Zeitpunkt des Beschlusses über die Nutzenbewertung bestand.

Mit Inkrafttreten der Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-VorsorgeV) am 8. April 2023 wurde erstmalig eine längerfristige Erstattungsfähigkeit von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) begründet.

Der maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist in analoger Anwendung der Regelung im 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3 VerfO für die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab in dem Anwendungsgebiet „zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht“ der 8. Mai 2023 gewesen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. Mai 2023 ein Dossier für die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zum Anwendungsgebiet COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden<sup>1</sup> 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 Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):**

EVUSHELD wird angewendet zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die gemäß § 2 Absatz 1 Covid-19-Vorsorgeverordnung einen Anspruch auf Versorgung mit diesem Arzneimittel haben.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Beobachtendes Abwarten

#### 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. Zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 ist die Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab zugelassen.<sup>2</sup>
- zu 2. Im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 sind keine im Rahmen der GKV erbringbaren nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.
- zu 3. Es liegen keine G-BA-Beschlüsse im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 vor.

---

<sup>2</sup> Erstattungsfähigkeit von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 für einen für einen eingegrenzten Versichertenkreis (siehe auch [2.1.3](#)).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Die Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 für Personen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht erfolgt in Deutschland regelhaft nach Maßgabe der Ständigen Impfkommission des Robert-Koch Instituts (STIKO) mit zugelassenen Impfstoffen (aktive Immunisierung) und über die Einhaltung allgemein anerkannter Hygienemaßnahmen (wie z.B. Abstand einhalten, Hygiene-Maßnahmen beachten, Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen).

Zugelassene Arzneimittel zur Präexpositionsprophylaxe vor COVID-19<sup>2</sup> sind die Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab und Tixagevimab/Cilgavimab. Casirivimab/Imdevimab zeigt keine ausreichende Neutralisationsaktivität gegen die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung vorrangig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten. Casirivimab/Imdevimab zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 ist derzeit nicht in den aktuellen Empfehlungen und Leitlinien aufgenommen und zudem in Deutschland nicht in Verkehr. Es kommt derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 sind keine im Rahmen der GKV erbringbaren nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt. Es liegen keine G-BA-Beschlüsse im Anwendungsgebiet der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 vor. Derzeit beschränken sich die Maßnahmen zur Prävention einer COVID-19-Erkrankung auf die Reduktion der Expositionswahrscheinlichkeit durch allgemein anerkannte Hygienemaßnahmen (wie z.B. Abstand einhalten, Hygiene-Maßnahmen beachten, Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen), sowie auf den Einsatz der zugelassenen SARS-CoV-2-Schutzimpfungen.

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Tixagevimab/Cilgavimab.

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.

#### Zur Patientenpopulationen

Tixagevimab/Cilgavimab weist unterschiedliche Neutralisationsaktivität gegen die verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten und deren Sublinien auf. In vitro-Studien zeigen für Tixagevimab/Cilgavimab eine reduzierte oder fehlende Neutralisationsaktivität gegenüber anderen Omikron-Stämmen im Vergleich zum Wildtyp. Bei der Entscheidung über den Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe 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.

Für Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 liegen keine Daten vor. Es wird auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Jugendliche ab 12 Jahren geliefert.

Auf eine Aufteilung der Patientenpopulationen wird im Rahmen des vorliegenden Beschlusses nichtsdestotrotz verzichtet, da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorgelegt wurden.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

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

Bei der Studie PROVENT (Beobachtungszeitraum November 2020 – Februar 2023) handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich einer COVID-19 Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo bei zu Studienbeginn ungeimpften, erwachsenen Personen, die gemäß prädefinierten Einschlusskriterien ein erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen oder für eine SARS-CoV-2-Infektion aufweisen.

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

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird nur die Patientenpopulation berücksichtigt, für die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist.

Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), zulasten der GKV nur für Versicherte, wenn

1. bei ihnen aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an der Coronavirus-Krankheit (COVID-19) durch eine Impfung erzielt werden kann oder
2. bei ihnen Impfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 haben.

Medizinische Gründe im Sinne von Satz 1 Nummer 1 können insbesondere angeborene oder erworbene Immundefekte, Grunderkrankungen oder eine maßgebliche Beeinträchtigung der Immunantwort aufgrund einer immunsuppressiven Therapie sein.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer deshalb die Ergebnisse einer Teilpopulation vor, bei denen aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers nach den

Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der GKV bestehe. Er leitet die Teilpopulation anhand der nachstehenden Kriterien her:

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 umfasst die für die vorliegende Fragestellung vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation 519 (9,9 %) der 5254 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer der Studie PROVENT (Tixagevimab/Cilgavimab-Arm N = 346; Placeboarm N = 173).

Die Herleitung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation ist mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.

Für die Bestimmung der Zielpopulation, für die gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexposition prophylaxe gegen COVID-19 zulasten der GKV besteht, sind über den Verordnungstext hinaus medizinische Kriterien heranzuziehen. Insbesondere ist zu definieren, für welche Patientinnen und Patienten aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an der Coronavirus-Krankheit (COVID-19) durch eine Impfung erzielt werden kann. Die STIKO hat zu diesem Zweck für die medizinische Praxis eine „Orientierende Einordnung des Grades der Immundefizienz und serologische Kontrolle nach COVID-19-Impfung in Abhängigkeit des erwarteten Impfansprechens“ herausgegeben, in der häufige Erkrankungen bzw. häufig verwendete Therapeutika mit unterschiedlich starker immunsuppressiver Wirkung entsprechend ihrer erwartbaren Einschränkung der Impfantwort eingeordnet werden.<sup>3</sup> Diese Kriterien erscheinen für die Herleitung der Zielpopulation geeignet und werden für die Überprüfung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation auf ihre Geeignetheit herangezogen.

Die zweite Anspruchsgrundlage begründet sich durch das Vorliegen von Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe. Diese treten insgesamt selten auf. Falls eine Kontraindikation gegen einen Impfstoff besteht, stehen in der Regel zudem alternative Präparate zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass es nur sehr selten vorkommt, dass eine Person mit den derzeit zugelassenen Impfstoffen nicht geimpft werden kann.<sup>4</sup>

---

3 Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung; Stand: 23.02.2023 [online]. 2023 [letzter Zugriff: 17.10.2023]. S.15 URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08\\_23.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?blob=publicationFile).

4 Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung; Stand: 18.08.2022 [online]. 2022 [letzter Zugriff: 17.10.2023]. S.42 URL: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/33/Tabelle.html>

### *Kriterium 1: immunsuppressive Erkrankung zu Studienbeginn*

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass dieses Kriterium über die Systemorganklasse (SOC) "Erkrankungen des Immunsystems" gemäß MedDRA operationalisiert wurde, ausgenommen wurde der High Level Group Terms „Allergische Erkrankungen“. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch keine Angaben zu den konkreten vorliegenden Grunderkrankungen und der jeweiligen Krankheitsschwere vor. Zusammengenommen lässt sich damit nicht begründen, dass bei den insgesamt 25 über dieses Kriterium eingeschlossenen Studienteilnehmer:innen, davon 6 ausschließlich über dieses Kriterium, von einer relevanten Einschränkung der Impfantwort ausgegangen werden kann.

### *Kriterium 2: Behandlung mit Immunsuppressiva zu Studienbeginn*

Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurden über dieses Kriterium Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die als Begleitmedikation zu Studienbeginn ein Arzneimittel erhielten, das den therapeutischen Untergruppen „Antineoplastische Mittel“ (ATC2 = L01) oder „Immunsuppressiva“ (ATC2 = L04) der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation angehört. Es liegen keine Angaben zu den eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffen oder ihren Dosierungen sowie zu den zugrundeliegenden Erkrankungen vor. Die Einschränkung der Immunantwort ist jedoch gemäß den Angaben der STIKO vom Schweregrad der Erkrankung und der Dosierung der eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffe abhängig, so dass der Einsatz von Immunsuppressiva nicht unter allen Umständen mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergeht. Über dieses Kriterium wurden insgesamt 163 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen, davon 9 ausschließlich über dieses Kriterium.

### *Kriterium 3: Beeinträchtigung des Immunsystems (durch Organ- oder Knochenmarktransplantationen, primäre Immundefizienz, humanes Immundefizienzvirus (HIV), Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Wirkstoffen) bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für eine unzureichende Impfantwort*

Der Großteil der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation wurde über das 3. Kriterium „Beeinträchtigung des Immunsystems“ eingeschlossen (insgesamt 495 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, davon 324 ausschließlich über dieses Kriterium).

Der Einschluss von Patient:innen über Kriterium 3 in die Teilpopulation erfolgte gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, wenn im Case Report Form (CRF) das Vorliegen einer „Beeinträchtigung des Immunsystems durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immundefizienz, HIV-Infektion, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten“ durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt dokumentiert wurde.

Aus den im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen geht hervor, dass bei 225 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern (43 % der vorgelegten Teilpopulation) eine HIV-Infektion bestand. Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern dies der einzige Grund für den Einschluss in die Teilpopulation über dieses war. Gemäß der Orientierungshilfe der STIKO ist bei Vorliegen einer HIV-Infektion nicht grundsätzlich von einer Beeinträchtigung des Immunsystems auszugehen, die mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergeht. Von einer relevanten Einschränkung der Impfantwort ist nur bei HIV-Patientinnen und Patienten mit  $\leq 200$  CD4+-Zellen und / oder nachweisbarer Viruslast auszugehen. Informationen, auf wie viele Patientinnen und Patienten dies zutrifft, liegen für die Studie PROVENT nicht vor.



Die „Beeinträchtigung des Immunsystems“ ist im CRF auch über eine Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Wirkstoffen definiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner Stellungnahme eine Liste der im Rahmen der Begleitmedikation eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffe vorgelegt, die jedoch keine Angaben zur Anzahl der betroffenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer sowie zur eingesetzten Form oder Dosierung umfasst. Der Grad der vorliegenden Immunsuppression und der erwartbaren Impfantwort lässt sich damit ebenso wenig ableiten wie die Anzahl der über dieses Kriterium ausgewählten Patientinnen und Patienten.

Insgesamt bleibt bei der vorliegenden Operationalisierung des Kriteriums „Beeinträchtigung des Immunsystems“ unklar, inwiefern die prüfärztlich dokumentiert Immunschwäche auch mit einer zu erwartenden relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergeht.

*Kriterium 4: Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf*

Über dieses Kriterium wurde Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die im CRF der Punkt „Intoleranz gegenüber Impfstoff“ durch eine Prüfärztin oder einen Prüfarzt festgestellt wurde und für die zudem mindestens ein Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf vorlag. Die Operationalisierung ist nachvollziehbar, allerdings wurden nur 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer über dieses Kriterium in die Teilpopulation aufgenommen.

Zusammenfassend ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT zur Ableitung eines Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zu den Charakteristika der in die Teilpopulation eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nicht hinreichend sind, um für diese eine erwartbare relevante Einschränkung der Impfantwort und damit die Relevanz der vorgelegten Teilpopulation für die Nutzenbewertung zu begründen.

Fazit:

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation treffen, da unklar bleibt, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Studienteilpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation entspricht. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Anwendungsgebiet: zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird nur die Patientenpopulation berücksichtigt, für die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist.

Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen die Coronavirus-

Krankheit-2019 (COVID-19) zulasten der GKV, wenn durch Impfung aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 erzielt werden kann oder Impfungen aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 vorliegen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde RCT PROVENT zum Vergleich einer COVID-19 Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo vor.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation vor, bei denen nach den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 zulasten der GKV bestehe.

Diese vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie PROVENT ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zu den Charakteristika der in die Teilpopulation eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nicht hinreichend sind, um für diese eine erwartbare relevante Einschränkung der Impfantwort und damit die Relevanz der vorgelegten Teilpopulation für die Nutzenbewertung zu begründen

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Zusatznutzen von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation treffen, da unklar bleibt, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Studienteilpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation entspricht. Ein Zusatznutzen ist damit 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 die Zirkulation von überwiegend Virusvarianten, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Neutralisationsaktivität aufweist. Nach aktuellen Angaben des ECDC sind derzeit 100 % der Infektionen in Europa den Omikron-Varianten zuzuordnen.<sup>5</sup>

Die Virusvarianten, bei denen Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Neutralisationsaktivität 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 Neutralisationsaktivität aufweist.

Bei der Entscheidung über den Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe 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 Neutralisationsaktivität anhand von in vitro Neutralisationstests aufweist, kommt derzeit eine Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab regelhaft nicht in Frage.

## **2.3 Anforderungen and 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: 28. Juli 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evusheld-epar-product-information\\_de.pdf](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-Virusvarianten 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.

---

<sup>5</sup> Country overview report: week 39 2023;  
[https://covid19-country-overviews.ecdc.europa.eu/variants\\_of\\_concern.html](https://covid19-country-overviews.ecdc.europa.eu/variants_of_concern.html)

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tixagevimab/ Cilgavimab	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

### Verbrauch:

Es wurde die in der Fachinformation empfohlene Dosis als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Tixagevimab/ Cilgavimab	150 mg / 150 mg	150 mg / 150 mg	1 x 150 mg / 1 x 150 mg	1	1 x 150 mg / 1 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tixagevimab/ Cilgavimab 150 mg/150 mg	1 ILO	2 496,80 €	2,00 €	238,80 €	2 256,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 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.

## **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.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V

freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.



## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD); EVUSHELD 150 mg + 150 mg Injektionslösung; Stand: August 2023

### **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 6. September 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 8. Mai 2023 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 10. Mai 2023 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 zur Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. August 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 25. September 2023 statt.

Mit Schreiben vom 26. September 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Oktober 2023 übermittelt.

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 24. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Oktober 2023 17. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. November 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken