

**Tixagevimab/Cilgavimab** (erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf,  $\geq 12$  Jahre)

Beschluss vom: 20. April 2023  
In Kraft getreten am: 20. April 2023  
BAnz AT 21.06.2023 B3

gültig bis: unbefristet

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

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

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

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

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

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

### Mortalität

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

## Morbidität

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

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

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt wurde nicht erhoben.

## Nebenwirkungen

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

<sup>a</sup> CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome ( $\leq 5$  Tage vs.  $> 5$  Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig)

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

<sup>c</sup> definiert als Bedarf an mechanischer Beatmung, ECMO, nicht invasiver Beatmung oder Sauerstoffzufuhr über eine High-Flow-Nasenkanüle

<sup>d</sup> Cox-Model, stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome ( $\leq 5$  Tage vs.  $> 5$  Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig)

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

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

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

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

0 Patientinnen und Patienten<sup>2</sup>

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

0 Patientinnen und Patienten

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

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evusheld-epar-product-information\\_de.pdf](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<sup>3</sup> eine deutlich reduzierte (BA.1, BA.4, BA.5) bzw. nicht vorhandene (BQ.1/BQ.1.1, BA.4.6, BF.7. XBB) Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests nachgewiesen. Diese Varianten wurden in der zulassungsbegründenden Studie TACKLE nicht untersucht. Die untersuchten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren überwiegend mit den Virusvarianten Alpha, B.1.1.519, Gamma und Delta infiziert.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

- a) Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
  
- b) Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Tixagevimab/Cilgavimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
  
- c) Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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