

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
Cilga	Cilgavimab
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i. m.	Intramuskulär
NB	Nicht berechenbar
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SARS	Schweres akutes respiratorisches Syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
Tixa	Tixagevimab
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Friesenweg 26 22763 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE – 151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Wirkstoffkombination AZD7442 (Kombination aus AZD8895 (Tixagevimab) und AZD1061 (Cilgavimab))
Handelsname:	EVUSHELD®
ATC-Code:	J06BD03
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	50868 Tixagevimab 50811 Cilgavimab
Pharmazentralnummer (PZN)	18052368
ICD-10-GM-Code	U07.1 U07.2
Alpha-ID	I130796, I130797, I130804, I130805, I130807, I130809, I130810, I130987 I130798, I130799, I130800, I130806, I130808, I130811, I130820, I130824, I130825, I130826

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	16.09.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
EVUSHELD® wird angewendet zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (<i>Coronavirus Disease 2019</i> , COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.	25.03.2022

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥12 Jahre, ≥40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Zuge des Beratungsgesprächs beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 11.08.2021 (Vorgangsnummer 2021-B-176) wurde seitens der Geschäftsstelle die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT im Anwendungsgebiet *Behandlung Erwachsener mit leichter bis moderater, symptomatischer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19), die aufgrund von COVID-19 noch nicht hospitalisiert werden müssen* festgelegt. Im Rahmen der Zulassung hat sich der Wortlaut der Population im Anwendungsgebiet wie folgt geändert: *Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

COVID-19 besteht. AstraZeneca erachtet die vom G-BA genannte zVT auch für das vorliegende Anwendungsgebiet als relevant und folgt dieser Festlegung.

Gemäß den S2e- und S3-Leitlinien können Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet neben einer symptomatischen Behandlung eine Therapie mit verschiedenen, nur zum Teil bereits zugelassenen, monoklonalen Antikörpern oder antiviralen Mitteln erhalten. Derzeit werden in der S3-Leitlinie zur Therapie in der frühen Phase der Erkrankung für die antiviralen Substanzen Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir offene Empfehlungen ausgesprochen. Zudem sind die monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Für diese zugelassenen monoklonalen Antikörper spricht die S3-Leitlinie wegen deren verminderten Wirksamkeit gegenüber den aktuell dominierenden SARS-CoV-2 Varianten keine Empfehlung aus. Darüber hinaus werden in Deutschland Casirivimab/Imdevimab sowie Sotrovimab noch nicht über den üblichen Vertriebsweg vertrieben und sind derzeit nicht in der Lauer-Liste gelistet, sondern werden vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Rahmen der Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVS) bereitgestellt. Regdanvimab ist in Deutschland derzeit nicht verfügbar.

Die derzeit gültigen Leitlinien sprechen aufgrund der Neuartigkeit der COVID-19 und der sehr dynamischen Entwicklung der Kenntnisse zum Krankheitsgeschehen und des Auftretens neuer Virusvarianten, der therapeutischen Interventionen und der Studienlage Therapieempfehlungen nur teilweise entsprechend den Kriterien evidenzbasierter Medizin aus. Der G-BA weist in jüngsten Nutzenbewertungsverfahren darauf hin, dass die klinische Bedeutung der oben genannten monoklonalen Antikörper und antiviralen Substanzen aktuell noch nicht beurteilbar sei.

Auf Basis des Beratungsgesprächs vom 11.08.2021, der aktuellen Empfehlungen der deutschen Leitlinien sowie der zurückliegenden Beschlüsse des G-BA wird eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT im Anwendungsgebiet gesehen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Nutzenbewertung wurden die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie TACKLE und die randomisierte, adaptive Phase 2/3-Plattformstudie ACTIV-2 identifiziert. Die Studie ACTIV-2 wird nur ergänzend dargestellt, die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt nur auf Basis der Studie TACKLE. In die Studien wurden Patient:innen mit symptomatischer SARS-CoV-2 Infektion eingeschlossen. Eine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien war aufgrund der teils populationsbedingten teils statistischen Heterogenität zwischen den Studien nicht sinnhaft möglich

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden für jeden Endpunkt mit relevantem Ergebnis basierend auf der randomisierten, verblindeten Studie TACKLE in Tabelle 1-7 zusammengefasst. Sofern ein Endpunkt in der Studie ACTIV-2 erhoben wurde, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt.

Tabelle 1-7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität	<p><u>TACKLE:</u> <u>Tag 29</u> 3/410 (0,7) vs. 4/419 (1,0) RR: 0,77 [0,17; 3,38]; 0,728</p> <p><u>Tag 169:</u> 4/399 (1,0) vs. 6/407 (1,5) RR: 0,68 [0,19; 2,39]; 0,547</p> <p><u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 0/33 (0,0) vs. 0/33 (0,0) NB</p>	Kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
<i>Schwerer klinischer Krankheitsverlauf</i>		
Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage ^a	TACKLE: 18/410 (4,4) vs. 37/419 (8,8) RR: 0,50 [0,29; 0,86]; 0,012	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 über 28 Tage ^a	TACKLE: 16/410 (3,9) vs. 37/419 (8,8) RR: 0,44 [0,25; 0,78]; 0,005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz über 28 Tage	TACKLE: 3/413 (0,7) vs. 11/421 (2,6) RR: 0,28 [0,08; 0,9956]; 0,0498	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Symptoms Husten	TACKLE: Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29: -0,05 [-0,10, -0,01]; 0,024 SMD [95%-KI]: -0,07 [-0,12; -0,01]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Symptoms Muskelschmerzen	TACKLE: Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29: -0,05 [-0,09, -0,01]; 0,018 SMD [95%-KI]: -0,05 [-0,09; -0,01]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>Hospitalisierung</i>		
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 168 Tage	TACKLE: 20/399 (5,0) vs. 40/407 (9,8) RR: 0,51 [0,30; 0,86]; 0,011	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage	TACKLE: 17/413 (4,1) vs. 40/421 (9,5) RR: 0,43 [0,25; 0,75]; 0,003	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache	TACKLE: <u>Tag 29</u> 22/413 (5,3) vs. 44/421 (10,5) RR: 0,51 [0,31; 0,84]; 0,008 <u>Tag 169:</u> 28/413 (6,8) vs. 48/421 (11,4) RR: 0,59 [0,38; 0,93]; 0,022 ACTIV-2 (ergänzend): 2/33 (6,1) vs. 2/33 (6,1) HR: 0,97 [0,14; 6,88]; 0,975	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
Gesamtrate UE	<u>TACKLE:</u> 153/413 (37,0) vs. 178/421 (42,3) RR: 0,88 [0,74; 1,04]; 0,122 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 18/33 (54,5) vs. 17/33 (51,5) RR: 1,06 [0,67; 1,67]; 0,805	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE	<u>TACKLE:</u> 29/413 (7,0) vs. 51/421 (12,1) RR: 0,58 [0,38; 0,90]; 0,014 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 2/33 (6,1) vs. 3/33 (9,1) RR: 0,67 [0,12; 3,73]; 0,645	Kein Zusatznutzen belegt ^b
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	<u>TACKLE:</u> 13/413 (3,1) vs. 13/421 (3,1) RR: 1,03 [0,48; 2,19]; 0,947 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 0/33 (0,0) vs. 2/33 (6,1) RR: 0,20 [0,01; 4,01]; 0,293	
Gesamtrate schwerer UE	<u>TACKLE:</u> 26/413 (6,3) vs. 46/421 (10,9) RR: 0,58 [0,36; 0,91]; 0,019 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 8/33 (24,2) vs. 6/33 (18,2) RR: 1,33 [0,52; 3,42]; 0,550	Kein Zusatznutzen belegt ^b
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	<u>TACKLE:</u> 12/413 (2,9) vs. 12/421 (2,9) RR: 1,02 [0,46; 2,24]; 0,961 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 8/33 (24,2) vs. 5/33 (15,2) RR: 1,60 [0,58; 4,38]; 0,361	
UE nach SOC und PT		
PT: COVID-19- Lungenentzündung	<u>TACKLE:</u> 20/413 (4,8) vs. 47/421 (11,2) RR: 0,43 [0,26; 0,72]; 0,001	Kein Zusatznutzen belegt ^b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SUE nach SOC und PT		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	TACKLE: 19/413 (4,6) vs. 41/421 (9,7) RR: 0,47 [0,28; 0,80]; 0,005 ACTIV-2 (ergänzend): 2/33 (6,1) vs. 1/33 (3,0) RR: 1,67 [0,23; 11,92]; 0,611	Kein Zusatznutzen belegt ^b
PT: COVID-19-Lungenentzündung	TACKLE: 17/413 (4,1) vs. 35/421 (8,3) RR: 0,49 [0,28; 0,87]; 0,014 ACTIV-2 (ergänzend): 2/33 (6,1) vs. 1/33 (3,0) RR: 1,67 [0,23; 11,92]; 0,611	
Schwere UE nach SOC und PT		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	TACKLE: 17/413 (4,1) vs. 37/421 (8,8) RR: 0,47 [0,27; 0,82]; 0,008	Kein Zusatznutzen belegt ^b
PT: COVID-19-Lungenentzündung	TACKLE: 15/413 (3,6) vs. 31/421 (7,4) RR: 0,49 [0,27; 0,90]; 0,021	
<p>a: Ein schwerer COVID-19-Verlauf war dabei definiert als Vorliegen mindestens einer der folgenden Ereignisse: Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe+Lungeninfiltrate), Hypoxämie (SpO₂ <90% in Raumluft und/oder schwere Atemnot) und WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher.</p> <p>b: Im Rahmen der UE zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von einer Behandlung mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Die beobachteten Unterschiede beruhen dabei jedoch zu einem erheblichen Teil auf krankheitsbezogenen Unerwünschten Ereignissen, sodass diese Unterschiede eher die bessere Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC als dessen Nebenwirkungsprofil abbilden. Diese Behandlungsunterschiede werden daher im Rahmen der UE nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

In der Studie ACTIV-2 ergeben sich aufgrund der geringen Patientenzahlen in der relevanten Teilpopulation (je 33 Patient:innen im Tixagevimab/Cilgavimab+SoC- bzw. Placebo+SoC-Behandlungsarm) und der wenigen Ereignisse bei den betrachteten Endpunkten numerische, aber nicht statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Studie ACTIV-2 wird deshalb nur ergänzend dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Studie TACKLE.

Mortalität

In der Studie TACKLE verstarben über 28 Tage drei Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und vier Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe, es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für die Endpunkte zur **Gesamt mortalität** wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Schwerer klinischer Krankheitsverlauf

Eines der wichtigsten Therapieziele in der ambulanten Therapie stellt die frühzeitige Krankheitskontrolle dar – hier: im Sinne einer Eindämmung der Vermehrung und Ausbreitung des Virus -, die dem Fortschreiten der Erkrankung, einem schweren Verlauf, einer möglichen Hospitalisierung und invasiver Beatmung sowie möglichen Langzeitfolgen entgegenwirkt.

Zusammenfassend liegt für Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber der zVT folgender Zusatznutzen vor:

- Für den **kombinierten Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art** über 28 Tage (primärer Endpunkt der Studie TACKLE) und für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19** ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt **Zeit bis zu einer schweren COVID-19** über 28 Tage sowie die Effekte im **PT COVID-19-Lungenentzündung**, die im Rahmen der Sicherheitsdaten erhoben wurde, stützen diese Ergebnisse.
- Für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz** ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.
- Für den Endpunkt **Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome** (bei den Symptomen Husten und Muskelschmerzen) ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Insgesamt stellen die statistisch signifikanten Unterschiede zum Endpunkt **schwerer klinischer Krankheitsverlauf** zugunsten der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC einen bedeutsamen Vorteil für die Patient:innen dar. Für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegt somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt **schwerer klinischer Krankheitsverlauf** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Hospitalisierung

Neben der schwerwiegenden Symptomatik sind Hospitalisierungen im Rahmen einer COVID-19 zudem mit einer schlechteren Prognose sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden.

Zusammenfassend liegt für Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber der zVT folgender Zusatznutzen vor:

- Für den **kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art** ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19** ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

- In Einklang mit den Ergebnissen zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ergab sich in der Studie TACKLE auch für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Insgesamt stellen die statistisch signifikanten Unterschiede in der Studie TACKLE in den Endpunkten zur **Hospitalisierung** zugunsten der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC einen bedeutsamen Vorteil für die Patient:innen dar. Für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegt somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Daraus ergibt sich in der Gesamtschau für den Endpunkt **Hospitalisierung** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Neben der Wirksamkeit stellt die Sicherheit der Anwendung eines Arzneimittels einen elementaren Bestandteil des patientenrelevanten Nutzens eines Arzneimittels dar. Dabei muss berücksichtigt werden, dass das vorliegende Anwendungsgebiet auch Patient:innen umfasst, die teilweise schwere Vorerkrankungen haben.

In der Gesamtschau zeigen sich in der Studie TACKLE für die Nutzendimension **Sicherheit** **statistisch signifikante Effekte ausschließlich zum Vorteil** einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit der Zulassung von Tixagevimab/Cilgavimab wird das Spektrum verfügbarer Therapien im Anwendungsgebiet um eine wirksame Therapieoption auf Basis SARS-CoV-2 spezifischer rekombinanter monoklonaler Antikörper ergänzt.

Vor dem Hintergrund des aktuellen SARS-CoV-2 Infektionsgeschehens in Deutschland ist eine wichtige Eigenschaft der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab, dass die Wirkstoffkombination auch gegen die aktuell vorherrschenden Omikron-Sublinien inklusive BA.5 und BA.4 *in vitro* wirksam ist. Damit ist Tixagevimab/Cilgavimab die einzige zugelassene Antikörpertherapie mit einer zufriedenstellenden Wirkung gegen die Sublinie BA.5 und BA.4.

Die Ergebnisse der Studie TACKLE sind vor allem auch deshalb von besonderer Versorgungsrelevanz, weil der weitaus überwiegende Anteil der Studienpatient:innen ein von vornherein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf hatte. Somit erlauben die Ergebnisse der Studie TACKLE insbesondere Aussagen für den Kreis der "vulnerablen" Patient:innen, die potenziell keinen eigenen Immunschutz oder keinen ausreichenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunschutz aufbauen können und/oder ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen.

Im Rahmen der Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf der Studie TACKLE zeigen sich patientenrelevante Vorteile einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC insbesondere in Form der Vermeidung eines schweren COVID-19-Krankheitsverlaufs. Dies stellt eines der wichtigsten Therapieziele im Anwendungsgebiet dar und ist vor dem Hintergrund der Operationalisierung in der Studie TACKLE gleichbedeutend mit der Vermeidung von entweder dem Auftreten einer Pneumonie (umfassend Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe mit Lungeninfiltraten), einer Hypoxämie (Sauerstoffsättigung geringer als 90% und/oder schwere Atemnot) oder dem klinischen Progress der Erkrankung auf einen Score von mindestens fünf der WHO Progressionsskala für COVID-19 (siehe Modul 3A). Die Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC in der frühen Phase der Erkrankung erhöht demnach deutlich die Wahrscheinlichkeit, die im Rahmen eines schweren Krankheitsverlaufs äußerst belastende Symptomatik vermeiden zu können. Dies zeigt sich auch in statistisch signifikanten Effekten bei der Reduktion des Anteils der Patient:innen mit Ateminsuffizienz sowie durch eine statistisch signifikante Reduktion krankheitsbezogener UE, insbesondere des Auftretens von COVID-19-Lungenentzündungen.

Entsprechend den Vorteilen in der Vermeidung eines schweren COVID-19-Krankheitsverlaufs führt die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Anteils an Patient:innen, die aufgrund von COVID-19 hospitalisiert werden müssen. Patient:innen, die wegen COVID-19 hospitalisiert werden müssen, haben wegen ihrer Krankheitsschwere nicht nur eine schlechtere Prognose, sondern auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Zudem sind Hospitalisierungen selbst ein äußerst belastendes Ereignis für Patient:innen.

Zusätzlich zu den deutlichen Vorteilen bei der Wirksamkeit weist die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC eine ausgezeichnete Sicherheit und Verträglichkeit auf. In der Gesamtschau der UE zeigen sich statistisch signifikante Effekte ausschließlich zum Vorteil eines Einsatzes von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber der zVT. Zwar werden entsprechende Vorteile bereits überwiegend durch die Endpunkte zur Wirksamkeit abgebildet, dennoch unterstreichen die deutlichen Vorteile den bedeutenden Nutzen zur Verringerung der Krankheitslast durch eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Das Ausbleiben jedweder statistisch signifikanter UE zum Nachteil von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber Placebo+SoC spricht für dessen gute Verträglichkeit und Sicherheit.

Insgesamt zeigt die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC eine in der vorliegenden Indikation bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens gegenüber der zVT. Für die Behandlung von COVID-19 mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC ergibt sich daher im Vergleich zur zVT insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Tixagevimab/Cilgavimab umfasst Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer Coronavirus-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Derzeit werden in der S3-Leitlinie zur Therapie in der frühen Phase der Erkrankung für die antiviralen Substanzen Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir offene Empfehlungen ausgesprochen. Zudem sind die monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Für diese in Deutschland zum Zeitpunkt der Aktualisierung der Leitlinie zugelassenen neutralisierenden monoklonalen Antikörpern im vorliegenden Anwendungsgebiet, spricht die S3-Leitlinie keine Empfehlung aus.

Aufgrund der synergistischen Wirkung der beiden Antikörper kann die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab auch gegenüber besorgniserregenden Virusvarianten, vor allem Delta und Omikron, als stabiler und effektiver Inhibitor der viralen Adhäsion agieren. Dies gilt insbesondere auch für die derzeit vorherrschende Sublinie BA.5(+ BA.4) der Omikron-Variante: In einer Reihe von Studien zur neutralisierenden Wirkung gegenüber der Sublinie BA.5 (+ BA.4) konnte mit Ausnahme von Tixagevimab/Cilgavimab für keinen der derzeit zugelassenen monoklonalen Antikörper oder Antikörperkombinationen eine zufriedenstellende Wirkung aufgezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die verfügbaren Therapien zur Behandlung von COVID-19 weisen Anwendungsbeschränkungen in bestimmten Patient:innen-Populationen (Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) oder Behandlungssettings (Remdesivir) auf. Der gleichzeitige Wirksamkeitsverlust eines Teils der bereits zugelassenen Therapieoptionen gegenüber der Omikron-Variante führt dazu, dass das verfügbare Therapiespektrum stark eingeschränkt ist. Aus diesem Grund besteht trotz einer Reihe von Zulassungen zur Therapie der SARS-CoV-2 Infektion, insbesondere für Patient:innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf, ein Bedarf an neuen Therapieoptionen mit gutem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil.

Mit Tixagevimab/Cilgavimab steht Patient:innen mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, eine neue und effektive Therapie zur Verfügung, die die bedeutende Lücke in den verfügbaren Therapieoptionen gegen eine COVID-19-Erkrankung schließt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.	218.000 – 9.840.302
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID19 besteht	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	218.000 – 9.840.302
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥12 Jahre, ≥40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.	4.711,38 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Dosierung

Behandlung

Die empfohlene Dosis zur Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer Coronavirus-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, beträgt 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen.

EVUSHELD® sollte so schnell wie möglich nach einem positiven Virustest auf SARS-CoV-2 und innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten von COVID-19-Symptomen angewendet werden.

Tixagevimab/Cilgavimab ist nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4) sowie Hinweise zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Abschnitt 4.5), zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6), zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7) können

der Fachinformation entnommen werden.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In Phase-3-Studien zur Prophylaxe haben insgesamt 4.210 erwachsene Teilnehmer 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab als i. m. Injektion erhalten. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 1\%$) waren Reaktionen an der Injektionsstelle (1,3%) und Überempfindlichkeit (1,0%).

In einer Phase-3-Studie zur Behandlung haben insgesamt 452 nicht-hospitalisierte erwachsene Patient:innen mit leichter bis mittelschwerer COVID-19-Erkrankung 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab als i. m. Injektion erhalten. Das Gesamtsicherheitsprofil ähnelte dem, das für die Teilnehmer berichtet wurde, die in den Studien zur Prophylaxe 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab erhielten. Die häufigste Nebenwirkung ($\geq 1\%$) war eine Reaktion an der Injektionsstelle (2,4%).

Über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus, d. h. über die Angaben in der Produktinformation plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet.

EVUSHELD[®] unterliegt der Verschreibungspflicht.