

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 08.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Strukturproteine des SARS-CoV-2 Virions	7
Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des Replikationszyklus des SARS-CoV-2.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (angiotensin-converting enzyme 2)
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische(s) Klassifikation(ssystem)
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
E-Protein	Hüllprotein (envelope protein)
ER	Endoplasmatisches Retikulum
IC50	Mittlere inhibitorische Konzentration (half maximal inhibitory concentration)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
M-Protein	Membranprotein
MERS	Mittlerer Osten respiratorisches Syndrom (Middle East Respiratory Syndrome)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid)
N-Protein	Nukleocapsid-Strukturprotein
NSP	Nichtstrukturproteine
NTD	N-terminale Domäne
PZN	Pharmazentralnummer
RBD	Rezeptor-Bindedomäne (receptor binding domain)
REPl _a	Replikase Polyprotein 1a (replicase polyprotein 1a)
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
S-Protein	Spike-Protein
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Type 2
sg	Sub-genomisch (subgenomic)
SGB	Sozialgesetzbuch

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Wirkstoffkombination AZD7442 (Kombination aus AZD8895 [Tixagevimab] und AZD1061 [Cilgavimab])
Handelsname:	EVUSHELD®
ATC-Code:	J06BD03

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18052368	EU/1/22/1651/001	1,5 mL (100 mg/mL) + 1,5 mL (100 mg/mL)	Jeder Umkarton enthält zwei Durchstechflaschen mit 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Wirkstoffkombination EVUSHELD® (Entwicklungsname AZD7442) besteht aus den separat, als zwei aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen zu verabreichenden monoklonalen Antikörpern Tixagevimab (AZD8895) und Cilgavimab (AZD1061) und ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (1).

Vertreter der Familie der Coronaviridae sind große, von einer Membranhülle umgebene Viren mit einem Genom aus einzelsträngiger Ribonukleinsäure (ribonucleic acid, RNA) positiver Orientierung (2-5). Das virale Genom der Coronaviren (CoV) kodiert die sogenannten Spike (S)-Proteine, die Envelope (E)-Proteine, die Membran (M)-Proteine und die Nukleocapsid (N)-Strukturproteine (Abbildung 1) (5). Die Hüllmembran der CoV zeichnet sich durch die Präsenz charakteristischer, 16-21 nm großer S-Glykoproteine aus, welche sich über die gesamte Oberfläche der Membranhülle verteilen und CoV ihr prominentes Erscheinungsbild verleihen (2, 4, 6). CoV sind unter Säugetieren, in denen sie meist nur milde Infektionen der Atemwege oder des Darms verursachen, weit verbreitet (4, 5).

Bis ins Jahr 2002 wurden CoV als Pathogene des Menschen nur eine geringe Bedeutung zugewiesen. Im Jahr 2003 konnte jedoch ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Ausbruch des Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) und einer neuen CoV-Spezies (SARS-CoV) hergestellt werden (4, 7, 8). Auch bei dem Ausbruch des Mittlerer Osten respiratorischen Syndroms (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) im Jahr 2012 ließ sich ein kausaler Zusammenhang zu einer neuen CoV-Spezies (MERS-CoV) nachweisen (9).

Seit Ende 2019 zirkuliert eine neue CoV-Spezies weltweit pandemisch, das Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) (10-15).

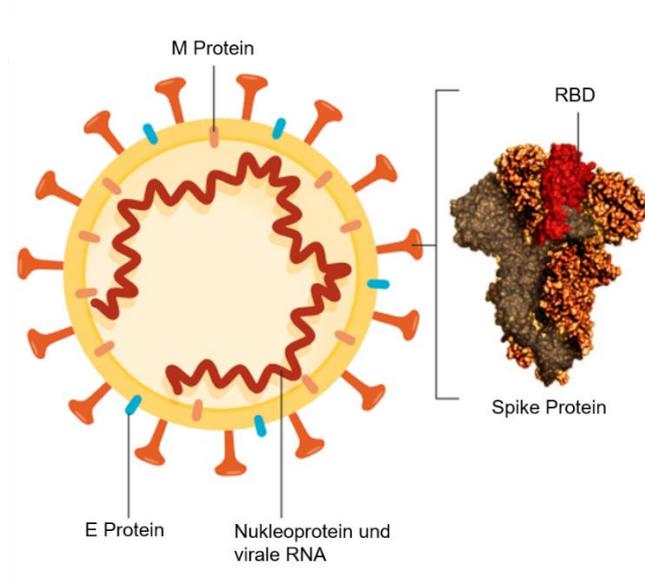


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Strukturproteine des SARS-CoV-2 Virions

Dargestellt sind die Lipidmembran, die Nukleoprotein-gebundene genomische RNA, die in der Membran lokalisierten E- und M-Proteine und das die Virushülle bedeckende Spike-Protein. Die trimere Struktur und die Lokalisation der RBD des SARS-CoV-2 Spike-Proteins sind ebenfalls dargestellt (rechte Seite).

E: Hüllprotein (Envelope-Protein); M: Membranprotein; RBD: Rezeptor-Bindedomäne; RNA: Ribonukleinsäure (ribonucleic acid); SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Type 2; modifiziert nach (16).

Das Spektrum der durch SARS-CoV-2 verursachten Krankheiten beim Menschen reicht von leichten Erkältungskrankheiten bis hin zu mitunter schwer verlaufenden Pneumonien, schweren Beeinträchtigungen der Atemwegsfunktion, Multiorganversagen und der Ausbildung eines systemischen, inflammatorischen Response-Syndroms (17-20).

SARS-CoV-2 gehört innerhalb der Familie der Coronaviren zum Genus Betacoronavirus (12, 14, 21). COVID-19 ist die klinische Manifestation einer latenten Infektion mit SARS-CoV-2, womit die SARS-CoV-2-Spezies nun zu den insgesamt sieben bekannten humanpathogenen CoV-Spezies zählt (11, 19, 22, 23). Aufgrund ihrer Fähigkeit zur homologen Rekombination ist es CoV möglich, ihr Wirtsspektrum leicht zu erweitern, indem sie die Artengrenze überspringen und, über die Etablierung viraler Varianten, der Immunantwort des Wirtes entgehen (3, 12, 24).

Lebenszyklus des SARS-CoV-2

Die Aufnahme des Viruspartikel in seine Wirtszelle wird über die S-Proteine vermittelt, welche die Gesamtoberfläche der viralen Hüllmembran besetzen und an Bindungsdomänen der Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE-2)-Rezeptoren auf der Oberfläche der Wirtszelle binden (Abbildung 2, Schritt 1) (3, 17, 23, 25-28). Die charakteristischen S-Proteine sind zu Trimeren aufgebaute Glykoproteine. Sie können in eine C-terminale S2-Domäne, welche in der Membran verbleibt und dort die Membranfusion und den Eintritt des Virus in die Wirtszelle verantwortet, und eine N-terminale S1-Domäne, welche für das Andocken an die ACE-2-Rezeptoren der Wirtszelle verantwortlich ist, unterteilt werden (3, 5, 20, 28). Die S1-Domäne kann wiederum in eine N-terminale Domäne (NTD) und eine Rezeptor-Bindedomäne (receptor binding domain, RBD, Abbildung 1:), welche die direkte

Interaktion mit ACE-2-Rezeptoren ermöglicht, unterteilt werden (23, 26, 27, 29). Die Aktivierung der SARS-CoV-2 S-Proteine über zelluläre Proteasen des Wirtsorganismus ist für die Aufnahme des viralen Partikels in die Wirtszelle essentiell (25, 28, 30). ACE-2-Rezeptoren sind Zink-bindende Carboxypeptidasen, welche substanziell an der Regulation der Herzfunktion und des Blutdrucks beteiligt sind und sich überwiegend an der Zelloberfläche epithelialer Zellen, von Endothelzellen und Makrophagen, neutrophiler Zellen, dendritischer Zellen und von Lymphozyten des Lungengewebes befinden (26, 31-33). Weitere Organsysteme, welche ACE-2-Rezeptoren exprimieren, sind der Gastrointestinaltrakt, die Leber und Gallenblase, die Nieren und das Pankreas (34). Antikörper gegen die S1-Domäne des S-Proteins, insbesondere Antikörper gegen die RBD der S1-Domäne, haben eine neutralisierende Wirkung gezeigt und wurden bereits für den therapeutischen und prophylaktischen Gebrauch gegen COVID-19 entwickelt (3, 5, 17, 20, 23, 27, 35).

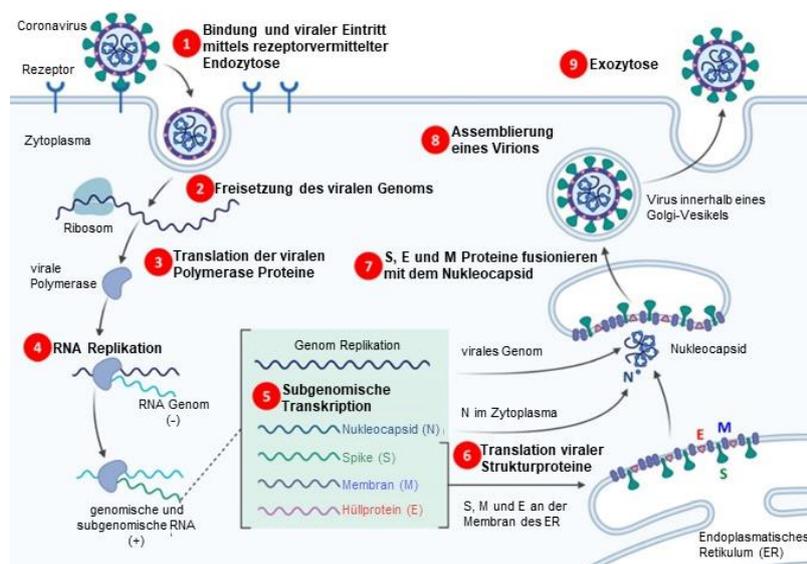


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des Replikationszyklus des SARS-CoV-2

Dargestellt ist der Replikationszyklus des Virus ausgehend von der Bindung an die Wirtszelle bis hin zur Freisetzung des Virions über Exozytose. E: Hüllprotein (Envelope-Protein); ER: Endoplasmatisches Retikulum; M: Membranprotein; N: Nukleocapsid-Protein; RNA: Ribonukleinsäure (ribonucleic acid); S: Spike-Protein; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Type 2; Quelle: modifiziert nach (18, 36).

Im Allgemeinen ist der Ablauf der viralen Replikation des SARS-CoV-2 ähnlich der Replikation anderer Viren mit einzelsträngigem, positiv-orientiertem RNA-Genom (2).

Im Anschluss an die durch die oben beschriebenen Spaltungsprozesse des S-Proteins initiierte Membranfusion wird das virale Nukleocapsid ins Zytoplasma der Wirtszelle freigesetzt und es beginnt die Translation des positiv-orientierten, einzelsträngigen, viralen RNA-Genoms durch die virale Polymerase am Ribosom der Wirtszelle (Abbildung 2, Schritt 2 und 3) (18, 25, 30). In einem ersten Schritt werden die Vorläuferproteine Replikase Polyprotein 1a (replicase polyprotein 1a, REP1a) und REP1b, welche essentiell für die virale Replikation sind, von der viralen RNA translatiert (Abbildung 2, Schritt 3 und 4) (37). Insgesamt werden bei diesem Schritt 16 Nichtstrukturproteine (NSP) co-translational und post-translational durch proteolytische Spaltungsprozesse freigesetzt (38).

Das SARS-CoV-2-Genom kodiert für zwei Proteine, welche die Aktivität einer RNA-abhängigen RNA-Polymerase aufweisen. Die RNA-Synthese wird von NSP12, einer RNA-abhängigen Polymerase, welche Prozessivität besitzt und das virale Genom repliziert, und deren Co-Faktoren NSP7 und NSP8, wobei letzterer eine Primase-Aktivität aufweist, durchgeführt (38). Das SARS-CoV-2-Genom kodiert außerdem für zwei Ribonukleasen, welche doppel- und einzelsträngige RNA schneiden (NSP15) und 3'-5' Exonuklease-Aktivität (NSP14) aufweisen.

Zusätzlich zur genomischen RNA befinden sich sub-genomische (subgenomic, sg) messenger-RNA (mRNA)-Spezies in infizierten Wirtszellen (Abbildung 2, Schritt 5 und 6). Diese sg mRNAs dienen als Template zur Translation struktureller und akzessorischer Proteine (S-, M-, E- und N-Proteine, Abbildung 2, Schritt 6) (38).

Die Assemblierung, d. h. die Zusammensetzung der Viruspartikel aus den einzelnen Komponenten, geschieht membranständig in Membrankompartimenten, die vom endoplasmatischen Retikulum (ER) abgeleitet sind (Abbildung 2, Schritt 8). Die genomische RNA des Virus wird von Nukleocapsid-Proteinen gebunden und assoziiert mit E-, M- und S-Proteinen, welche sich von der Membran des Golgi-Apparates bzw. des ER abspalten (Abbildung 2, Schritt 6 bzw. 7). Viruspartikel, die sich in membranständigen Vesikeln befinden, werden über Exozytose von der Wirtszelle freigesetzt (Abbildung 2, Schritt 9) (18, 36).

Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab als potenter und selektiver Inhibitor der viralen Adhäsion und Infektion

Aufgrund der Relevanz des S-Protein-vermittelten Infektionsmechanismus in der viralen Replikation und der Ausprägung der Symptomatik von COVID-19 liegt ein Forschungsschwerpunkt derzeit auf der Entwicklung von SARS-CoV-2 neutralisierenden Antikörpern gegen die RBD des S-Proteins, um deren Bindung an ACE-2-Rezeptoren zu unterbinden (20). Das SARS-CoV-2 S-Protein und dessen Epitope sind bereits tragende Säulen in der Immunisierung gegen SARS-CoV-2 (3, 5, 16, 17, 20, 22, 23, 27, 35).

EVUSHELD[®] ist eine Wirkstoffkombination aus zwei synergistisch wirkenden, humanen, monoklonalen Antikörpern - AZD8895 (Tixagevimab) und AZD1061 (Cilgavimab) - die ursprünglich aus B-Zellen zweier rekonvaleszierter Patient:innen nach SARS-CoV-2-Infektion isoliert wurden. Tixagevimab und Cilgavimab binden an zwei nicht-überlappende Epitope der RBD des SARS-CoV-2 S-Proteins (39). Das Immunglobulin-Fc-Fragment beider Antikörper wurde über die YTE half-life extension-Technologie mittels Aminosäureaustauschs (M252Y/S254T/T256E) dahingehend optimiert, die Halbwertszeit zu verlängern, um bis zu zwölf Monate Schutz vor COVID-19 zu erreichen, und die Fc-Rezeptor-Bindung zu reduzieren, um das Risiko einer Antikörper-abhängigen Verstärkung der Erkrankung zu minimieren (40, 41). Für beide Antikörper konnte in Pseudovirus-Neutralisations-Assays eine starke Bindung an die RBD des SARS-CoV-2 S-Proteins und eine umfassende Blockade der Interaktion der S-Protein RBD und des ACE-2-Rezeptors gezeigt werden (39).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab ist ein intramuskulär zu injizierender Inhibitor der RBD der S1-Domäne des S-Proteins und damit der S-Protein-vermittelten viralen Adhäsion und des Zelleintritts. Die Wirksamkeit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab, genauer die neutralisierende Wirkung von AZD1061 und AZD8895 als auch die der Kombination AZD7442, konnte gegenüber der ursprünglichen Virusvariante Wildtyp SARS-CoV-2 als auch gegenüber den Virusvarianten B.1.1.7 (Alpha) und B.1.351 (Beta) mittels in-vitro Neutralisations-Assays gezeigt werden (AZD1061 mittlere inhibitorische Konzentration (IC₅₀, half maximal inhibitory concentration): 0.013±0.003 µg/mL [Wildtyp] und 0.014±0.002 µg/mL [Beta], AZD8895 IC₅₀: 0.005±0.001 µg/mL [Wildtyp] und 0.046±0.031 µg/mL [Beta]) (23, 24, 27, 42). Des Weiteren konnte die Wirksamkeit von AZD8895, AZD1061 und deren Kombination AZD7442 gegenüber der Virusvariante B.1.617.1 (Delta) ebenfalls in Neutralisations-Assays nachgewiesen werden (AZD7442 IC₅₀: 0.002±0.000 [µg/mL] [Wildtyp] und 0.004±0.002 [µg/mL] [Delta]) (3).

Die hochpotente inhibitorische Aktivität der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab konnte auch gegenüber der B.1.1.529 (Omikron)-Variante, welche zahlreiche Mutationen von funktioneller Signifikanz in der RBD des S-Proteins aufweist, bestätigt werden (43, 44). Im Gegensatz zu anderen monoklonalen Antikörpern, welche einen Verlust der inhibitorischen Aktivität gegenüber vielen Omikron-Sublinien verzeichnen mussten, zeigt die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab gegen viele verschiedene Sublinien der Omikron-Variante, inklusive der Omikron-Sublinie BA.4 und der ursprünglichen Omikron-Sublinien BA.2 und BA.5, eine ausreichende in-vitro Neutralisationsaktivität (45-52).

Das Ziel der Entwicklung der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab beinhaltete, die Assoziation und Aufnahme der Viruspartikel in die Wirtszelle zu inhibieren und somit die virale Replikation zu unterbinden. Die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab ist ein hoch selektiver Wirkstoff, der zur Präexposition prophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zugelassen ist. Aufgrund der besonderen Struktur und der synergistischen Wirkung der beiden Antikörper konnte die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zu anderen monoklonalen Antikörpern auch gegenüber verschiedenen besorgniserregenden Varianten, inklusive der Omikron-Sublinie BA.4 und der ursprünglichen Omikron-Sublinien BA.2 und BA.5, eine ausreichende in-vitro Neutralisationsaktivität zeigen und schließt daher eine wichtige Lücke im prophylaktischen Bedarf dieser Patient:innen (3, 43-54). Tixagevimab/Cilgavimab ist das einzige in Deutschland verfügbare Arzneimittel zur Präexposition prophylaxe einer COVID-19.

Beide Antikörper der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab werden weder renal ausgeschieden noch durch Cytochrom P450 metabolisiert. Es ist zu erwarten, dass Tixagevimab und Cilgavimab in derselben Weise wie endogene Immunglobulin G-Antikörper über katabole Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäurekomponenten abgebaut werden. Arzneimittelwechselwirkungen mit renal ausgeschiedenen Wirkstoffen oder mit Substraten, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom P450-Enzymen sind daher unwahrscheinlich (1).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der Einsatz der Wirkstoffkombination ist daher weitgehend ohne Einschränkungen möglich und stellt insbesondere für Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, die häufig Vorerkrankungen aufweisen und infolgedessen auf weitere Medikamente angewiesen sind, eine wichtige prophylaktische Option dar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tixagevimab/Cilgavimab wird derzeit in einem umfassenden Studienprogramm zur Prävention und Behandlung von COVID-19 an über 9.000 Teilnehmer:innen untersucht. Die Studienlage unterstreicht nicht nur die Wirksamkeit und Sicherheit von Tixagevimab/Cilgavimab, sondern auch die Vielseitigkeit im Hinblick auf die Dynamik besorgniserregender Virusvarianten. Tixagevimab/Cilgavimab ist das einzige in Deutschland verfügbare Arzneimittel zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19. Insbesondere Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf aktive Immunisierung sowie Patient:innen, für die eine Schutzimpfung kontraindiziert ist, sind einem hohen Risiko für schwere oder tödliche COVID-19-Verläufe ausgesetzt. Aufgrund der aktuellen Änderungen im Infektionsschutzgesetz und der Lockerungen der allgemeinen Schutzmaßnahmen können sich diese Gruppen vor dem Hintergrund der jahreszeitlich mitunter sehr hohen Inzidenzen in Deutschland jedoch auch unter Einhaltung umfassender Vorsichtsmaßnahmen zunehmend weniger einer Exposition mit dem SARS-CoV-2 entziehen und vor einer Infektion schützen. Eine langanhaltende passive Immunisierung durch Tixagevimab/Cilgavimab, die auch solche Patient:innen vor einer COVID-19 und einem schweren COVID-19-Verlauf zu schützen vermag, deren Immunsystem keinen oder keinen ausreichenden Immunschutz aufbauen kann, stellt daher eine wichtige Ergänzung zur Prävention von COVID-19 innerhalb einer der besonders gefährdeten Patient:innen-Gruppen dar.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
EVUSHELD [®] ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. ^b	Nein	25.03.2022	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die den Kriterien der Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) entsprechen. Die COVID-19-Vorsorgeverordnung umfasst Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an der Coronavirus-Erkrankung-2019 (COVID-19) durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen das SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 besitzen.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und das Datum der Zulassungserteilung sind dem Wortlaut der Fachinformation von EVUSHELD[®] entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation sowie ausgewählte Sekundärliteratur zurückgegriffen. Die aufgeführte Pharmazentralnummer wurden über die Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: März 2023.
2. Payne S. Family Coronaviridae. *Viruses*. 2017;149-58.
3. Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*. 2021;184(16):4220-36 e13.
4. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;66:193-292.
5. Heydari H, Golmohammadi R, Mirnejad R, Tebyanian H, Fasihi-Ramandi M, Moosazadeh Moghaddam M. Antiviral peptides against Coronaviridae family: A review. *Peptides*. 2021;139:170526.
6. Berry DM, Cruickshank JG, Chu HP, Wells RJ. The Structure of Infectious Bronchitis Virus. *Virology*. 1964;23:403-7.
7. Tong TR. Therapies for coronaviruses. Part I of II - viral entry inhibitors. *Expert Opin Ther Pat*. 2009;19(3):357-67.
8. Tong TR. Therapies for coronaviruses. Part 2: Inhibitors of intracellular life cycle. *Expert Opin Ther Pat*. 2009;19(4):415-31.
9. Liang R, Wang L, Zhang N, Deng X, Su M, Su Y, et al. Development of Small-Molecule MERS-CoV Inhibitors. *Viruses*. 2018;10(12).
10. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
11. Zhou TT, Wei FX. Primary stratification and identification of suspected Corona virus disease 2019 (COVID-19) from clinical perspective by a simple scoring proposal. *Mil Med Res*. 2020;7(1):16.
12. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
13. Robert-Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten, Stand: 18. November. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html. [Zugriff am: 04.04.2023]
14. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
15. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9:CD013825.
16. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-27.
17. Chen RE, Zhang X, Case JB, Winkler ES, Liu Y, VanBlargan LA, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med*. 2021;27(4):717-26.
18. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021;23(1):14.

19. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, Stand: 28. Oktober 2021 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/43_21.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
20. Hirsch C VS, Piechotta V, Chai KL, Estcourt LJ, Monsef I, Salomon S, Tomlinson E, Popp M, Wood EM, So-Osman C, Roberts DJ, McQuilten Z, Skoetz N, Kreuzberger N, . SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies to prevent COVID-19 (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(5).
21. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
22. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
23. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021;184(9):2348-61 e6.
24. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021;593(7857):130-5.
25. Murgolo N, Therien AG, Howell B, Klein D, Koeplinger K, Lieberman LA, et al. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS Pathog*. 2021;17(2):e1009225.
26. Qu L, Chen C, Yin T, Fang Q, Hong Z, Zhou R, et al. ACE2 and Innate Immunity in the Regulation of SARS-CoV-2-Induced Acute Lung Injury: A Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21).
27. Zhou X, Ma F, Xie J, Yuan M, Li Y, Shaabani N, et al. Diverse immunoglobulin gene usage and convergent epitope targeting in neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2. *Cell Rep*. 2021;35(6):109109.
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80 e8.
29. Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res*. 2020;178:104792.
30. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*. 2018;517:3-8.
31. McCracken IR, Saginc G, He L, Huseynov A, Daniels A, Fletcher S, et al. Lack of Evidence of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Expression and Replicative Infection by SARS-CoV-2 in Human Endothelial Cells. *Circulation*. 2021;143(8):865-8.
32. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Sikkema L, Waghray A, Heimberg G, et al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nat Med*. 2021;27(3):546-59.
33. Riordan JF. Angiotensin-I-converting enzyme and its relatives. *Genome Biol*. 2003;4(8):225.
34. Yalcin HC, Sukumaran V, Al-Ruweidi M, Shurbaji S. Do Changes in ACE-2 Expression Affect SARS-CoV-2 Virulence and Related Complications: A Closer Look into Membrane-Bound and Soluble Forms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13).
35. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in

- Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(7):632-44.
36. Goldman-Israelow B. Coronavirus replication cycle (template). 2020. Verfügbar unter: <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5e56d97d1b689000850f8f93-coronavirus-replication-cycle>. [Zugriff am: 15.09.2022]
37. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
38. VKovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-70.
39. Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584(7821):443-9.
40. Robbie GJ, Criste R, Dall'acqua WF, Jensen K, Patel NK, Losonsky GA, et al. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6147-53.
41. van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Front Immunol*. 2019;10:548.
42. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *Cell Host Microbe*. 2021;29(5):747-51 e4.
43. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, Zahradnik J, Supasa P, Liu C, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022;185(3):467-84.e15.
44. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE, Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by several therapeutic monoclonal antibodies. *Nature Medicine*. 2022;28:490–5.
45. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Cossmann A, Stankov MV, et al. Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(8):1117-8.
46. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022;608(7923):593-602.
47. Case JB, Mackin S, Errico J, Chong Z, Madden EA, Whitener B, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *Nat Commun*. 2022;13(1):3824.
48. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Huang Y, Wang M, et al. Antibody Evasion Properties of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages. *Nature*. 2022;604(7906) 553-6.
49. Touret F, Baronti C, Pastorino B, Villarroya PMS, Ninove L, Nougairède A, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.5. *Sci Rep*. 2022;12(1):12609.
50. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022;185:2422-33.
51. Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, Fujita S, Uriu K, Ito J, et al. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(7):942-3.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

52. Zhou H, Dcosta BM, Landau NR, Tada T. Resistance of SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Variants to Vaccine-Elicited Sera and Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Viruses*. 2022;14(6):1334.
53. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant. 2022. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron>. [Zugriff am: 20.04.2023]
54. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1475-7.