

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung
bei Erwachsenen und Jugendlichen
(ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 08.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Leitsymptome der SARS-CoV-2-Infektionen mit der Delta-Variante gemäß RKI	19
Tabelle 3-2: Annahme zur künftigen Entwicklung des Infektionsgeschehens mit SARS-CoV-2 in Deutschland über einen Zeitraum von fünf Jahren	33
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-4: Berücksichtigte Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen zur Quantifizierung der nutzenbewertungsrelevanten Population im Anwendungsgebiet	35
Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Patient:innen mit erhöhtem Risiko für ein serologisches COVID-19-Impfversagen in der GKV-Routinedatenanalyse	37
Tabelle 3-6: Anzahl gesetzlich versicherter Patient:innen ab 12 Jahren mit mindestens einem Risikofaktor für ein serologisches Impfversagen gegenüber SARS-CoV-2 anhand der WIG2-Routinedatenanalyse	38
Tabelle 3-7: Anteil Patient:innen mit bzw. ohne Serokonversion nach mindestens drei Impfungen gegen das SARS-CoV-2	39
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patienten (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patienten).....	60
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patienten).....	61
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosis.....	66
Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	71
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	73
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Klinische Verläufe einer SARS-CoV-2-Infektion	18
Abbildung 2: Anzahl der an das RKI übermittelten SARS-CoV-2-Infektionen nach Woche des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach Meldewoche (dargestellt pro 100.000 Einwohner)	27
Abbildung 3: Anteile der besorgniserregenden Virusvarianten (inkl. ihrer Sublinien) in Deutschland von KW 01 2021 bis KW 11 2023	29
Abbildung 4: Darstellung der 7-Tage-Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland nach Altersgruppe und Meldewoche	30
Abbildung 5: Darstellung der Anzahl der neu hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppen ab MW 31/2021.	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMVV	Arzneimittelversorgungsverordnung
ARDS	Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische(s) Klassifikation(ssystem)
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
COVID-19-Vorsorgeverordnung	Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrome P450
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (European Centre for Disease Prevention and Control)
EEA	Europäischer Wirtschaftsraum (European Economic Area)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD-Liste	Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (List of European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission)
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FPAS	Full Pre-Exposure Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IfSG	Infektionsschutzgesetz

Abkürzung	Bedeutung
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
i. m.	Intramuskulär
IMP	Investigational Medicinal Product
IU	International Unit
KW	Kalenderwoche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MAH	Marketing Authorisation Holder
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MERS	Mittlerer Osten respiratorisches Syndrom (Middle East Respiratory Syndrome)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid)
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MW	Meldewoche
MwSt	Mehrwertsteuer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NT-proBNP	N-Terminales pro B-Typ Natriuretisches Peptid
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PHEIC	Gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite (Public Health Emergency of International Concern)
PK	Pharmakokinetisch
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
RKI	Robert-Koch-Institut
SARS	Schweres akutes respiratorisches Syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)

Abkürzung	Bedeutung
STIKO	Ständige Impfkommission
STROSA	Standardisiertes Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen (Standardized Reporting of Secondary data Analyses)
VOC	Besorgniserregende Virusvarianten (Variants of Concern)
VO-Population	Population gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Wirkstoffkombination EVUSHELD® besteht aus den zwei separat als aufeinanderfolgende intramuskuläre (i. m.) Injektionen zu verabreichenden monoklonalen Antikörpern Tixagevimab (AZD8895) sowie Cilgavimab (AZD1061) und ist 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).

Die Zulassung im oben genannten Anwendungsgebiet erfolgte am 25.03.2022. Als Arzneimittel zur Präexposition prophylaxe war die Erstattungsfähigkeit von Tixagevimab/Cilgavimab im Sinne des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V dabei zunächst nicht gegeben. Nachfolgend wurde für einen Teil der Patient:innen im Anwendungsgebiet im Rahmen der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung (AMVV) ein Anspruch auf Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) vom 01.06.2022 bis 07.04.2023 befristet hergestellt. Am 08.04.2023 trat die Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexposition prophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) in Kraft, die die langfristige Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln zur Präexposition prophylaxe gegen COVID-19 regelt (2). Gemäß § 1a umfasst diese Verordnung Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an der Coronavirus (CoV)-Erkrankung-2019 (COVID-19) durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen das schwere akute respiratorische Syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind (2).

Daher wird gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung im Dossier innerhalb des Full Pre-Exposure Analysis Set (FPAS: alle randomisierten Patient:innen der PROVENT-Studie, die mindestens eine Dosis IMP (Investigational Medicinal Product) erhalten haben, ausgenommen Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zu Baseline) die Population der Patient:innen dargestellt, für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann, oder bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können, und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ausgesetzt sind (im Nutzendossier als „VO-Population: Population gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung“ bezeichnet) (2). Der primäre Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Versorgungsalltag ist bei den Patient:innen im Anwendungsgebiet zu erwarten, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen. Diese Population wird als nutzenbewertungsrelevante Population angesehen und stellt die Zielpopulation in dem vorliegenden Dossier dar.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird für das vorliegende Anwendungsgebiet „beobachtendes Abwarten“ benannt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Zuge des Beratungsgesprächs beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 09.09.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-164) wurde seitens der Geschäftsstelle die Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ als zVT zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 durch das SARS-CoV-2-Virus festgelegt (3).

Das Epidemiologische Bulletin 8/2023 veröffentlichte die 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Gemäß dieser aktuellen COVID-19-Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) ist eine aktive Immunisierung gegen COVID-19 neben der Reduktion des Expositionsrisikos die wirksamste Prävention vor schweren Verläufen (4). Für potenziell besonders vulnerable Patient:innen, die beispielsweise nach einer Impfung keinen oder keinen ausreichenden Immunschutz aufbauen können, besteht – in Abhängigkeit der lokal zirkulierenden Virusvarianten – durch die Verfügbarkeit von SARS-CoV-2 neutralisierenden monoklonalen Antikörpern, die Möglichkeit einer passiven Immunisierung. Die STIKO empfiehlt aktuell, ergänzend zur COVID-19-Impfung eine SARS-CoV-2-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab in begründeten Einzelfällen in Betracht zu ziehen (4).

Tixagevimab/Cilgavimab ist das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel zur passiven Immunisierung bzw. PrEP gegen COVID-19. Anders als für andere monoklonale Antikörper zeigt die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab eine lange Schutzdauer von mindestens sechs Monaten und eine ausreichende in-vitro Neutralisationsaktivität gegenüber vielen verschiedenen Sublinien der Omikron-Variante, inklusive der Omikron-Sublinie BA.4 und der ursprünglichen Omikron-Sublinien BA.2 und BA.5 (s. Abschnitt 3.2.2). Zwar ist die monoklonale Antikörperkombination Casirivimab und Imdevimab im Anwendungsgebiet zugelassen (Ronapreve[®], Roche Pharma AG, Zulassung am 12.11.2021), (5)), jedoch ist sie nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und besitzt keine ausreichende Wirksamkeit gegenüber der derzeit vorherrschenden Omikron-Variante und deren Sublinien (6-10). In der aktuellen Impfempfehlung der STIKO wird weiterhin für bestimmte Hochrisikopersonen mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab in Einzelfällen befürwortet (4).

Auf Basis der aktuellen Empfehlungen und fehlenden medikamentösen Optionen erachtet AstraZeneca die vom G-BA im Beratungsgespräch genannte zVT „beobachtendes Abwarten“ für das vorliegende Anwendungsgebiet als relevant und folgt dieser Festlegung.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformation zu EVUSHELD[®] (1), die aktuellen Leitlinien und Handlungsempfehlungen für COVID-19 (11, 12), die COVID-19-Impfempfehlung der STIKO (4) sowie die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch herangezogen (3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) vom 5. April 2023. Verfügbar unter: https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/96/regelungstext.pdf?__blob=publicationFile&v=2. [Zugriff am: 12.04.2023]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-164. Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung. 2022.
4. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.02.2023]
5. Roche Registration GmbH. Fachinformation Ronapreve 300[®] mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: März 2022.
6. 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.
7. Robert-Koch-Institut. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante

- (Stand 04.01.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.04.2023]
8. 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.
 9. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nature Medicine*. 2022;28(6):1297-302.
 10. 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.
 11. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (Stand: 12. September 2022). 2022. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf. [Zugriff am: 15.09.2022]
 12. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, Stand: 22. Oktober 2022. 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-12.pdf. [Zugriff am: 04.04.2023]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Coronaviren sind unter den Säugetieren, in denen sie meist nur milde Infektionen der Atemwege oder des Darms verursachen, weit verbreitet (1-4). 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 schweren akuten respiratorischen Syndroms (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) und einer neuen CoV-Spezies (SARS-CoV) hergestellt werden (1, 5, 6). Auch bei dem Ausbruch des Middle East Respiratory Syndrome (MERS) im Jahr 2012 ließ sich ein kausaler Zusammenhang zu einer neuen CoV-Spezies (MERS-CoV) nachweisen (7).

Seit Ende 2019 zirkuliert eine neue CoV-Spezies weltweit pandemisch, die SARS-CoV-2 (3, 8-12). Die COVID-19-Erkrankung ist die klinische Manifestation einer Infektion mit SARS-CoV-2, womit die SARS-CoV-2-Spezies nun zu den insgesamt sieben bekannten humanpathogenen CoV-Spezies zählt (9, 13-15). Leitsymptome einer SARS-CoV-2-Infektion, die einzeln oder in Kombination auftreten können, sind häufig Fieber, Husten (mit oder ohne Auswurf), Schnupfen, Atemnot, starker Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Geruchs- und Geschmackseinschränkungen, aber auch Kopf- und Gliederschmerzen, Diarrhoe, abdominelle Beschwerden oder Halsschmerzen (16). Jedoch können sich die beobachteten Symptome und deren Ausprägung patientenindividuell und je nach Schwere des Verlaufs sowie auslösender Virus-Variante unterschiedlich präsentieren. Die Schwere einer SARS-CoV-2-Infektion und somit deren klinische Manifestation wird hierbei durch die Clinical Progression Scale der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) definiert.

Aufgrund des sehr dynamischen Ausbruchsgeschehens der Infektion sowie der Schwere der Krankheitsverläufe und deren Häufigkeit wurde am 30.01.2020 eine gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC) durch das Emergency Committee der WHO ausgerufen. Am 11.03.2020 wurde die durch eine SARS-CoV-2-Infektion verursachte COVID-19-Erkrankung zur Pandemie erklärt (17).

Seit 2019 hat das SARS-CoV-2 weltweit zum derzeitigen Stand etwa 762 Millionen Menschen infiziert und 6,9 Millionen Todesfälle verursacht (Stand: 12.04.2023) (18). Allein für Deutschland geht das Robert-Koch-Institut (RKI) derzeit von mehr als 38,3 Millionen

bestätigten Infektionen insgesamt, darunter ca. 63.900 aktive Fälle und 171.597 mit SARS-CoV-2 assoziierten Todesfällen aus (Stand: 12.04.2023) (19).

Anfang des Jahres 2022 war die allgemeine epidemiologische Lage in den Staaten der Europäischen Union (EU) und dem europäischen Wirtschaftsraum (European Economic Area, EEA) geprägt von einem steilen Anstieg der Infektionszahlen, maßgeblich durch das Auftreten neuer Virusvarianten, und wurde allgemein als besorgniserregend bzw. sehr besorgniserregend eingestuft.

Die fragile Lage wurde insbesondere durch das Auftreten und die schnelle Verbreitung besorgniserregender SARS-CoV-2-Virusvarianten (Variants of Concern, VOC) beeinflusst (20-22). Diese Varianten unterscheiden sich in ihren Erregereigenschaften, insbesondere bezüglich der Übertragbarkeit, der Virulenz und der Suszeptibilität gegenüber der Immunantwort des Wirtes, stark vom eigentlichen SARS-CoV-2-Wildtyp. Die wichtigsten SARS-CoV-2-Virusvarianten umfassen Alpha (B.1.1.7; Q Linien), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2; AY Linien) und Omikron (B.1.1.529, BA Linien) (23). Am 26.11.2021 klassifizierten die WHO und das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) die SARS-CoV-2-Variante Omikron der Abstammung B.1.1.529 als VOC, charakterisiert durch die Fähigkeit, eine Immunantwort zu umgehen, sowie durch eine potenziell erhöhte Übertragbarkeit (24). Seit Anfang 2022 dominiert die Omikron-Variante und verdrängte die bis dahin vorherrschende Delta-Variante, welche wiederum die vorherigen Varianten Alpha, Beta und Gamma verdrängte. Ab dem Jahreswechsel 2021/2022 dominierte die Omikron-Variante BA.1 mit einem hohen Anteil der Sublinie BA.1.1 bei den Erkrankungen (25). Jedoch schon ab etwa Kalenderwoche (KW) 08 2022 wurde wiederum BA.2 dominant. Die beiden Untervarianten BA.4 und BA.5 (alias B.1.1.529.4 und .5) basieren auf der Variante BA.2 und haben zusätzlich charakteristische Änderungen im Spike-Protein. Die seit Mitte Juni 2022 in Deutschland auftretende Variante BA.5 (Ursprung) hat innerhalb weniger Wochen die vorherigen Varianten fast vollständig verdrängt. Die Sublinie BA.3 trat bereits im Januar 2022 auf, konnte sich aber nie durchsetzen. Ebenso konnte der Anteil an BA.4 die 10%-Marke nie übersteigen. Der Gesamtanteil der Omikron-Rekombinante XBB.1*¹ steigt im Frühjahr 2023 wie bereits seit einigen Wochen weiterhin an und liegt in KW 13/2023 bei 76%, während der Anteil der Rekombinanten XBF* und XAY* jeweils nur ca. 1% beträgt. Der Gesamtanteil der Omikron-Sublinien BA.5* und BA.2* liegt in KW 13/2023 bei 10%, für BA.2* bei 11% (Stand: 13.04.2023) (26). Studien zeigen einen deutlichen epidemiologischen Übertragungsvorteil der Omikron-Variante bzw. ihrer Sublinien (inkl. BA.4 und BA.5) gegenüber den zuvor zirkulierenden Varianten, was vermutlich auf Immunevasion zurückzuführen ist (27-29). Für die Rekombinante XBB.1.5 lassen bisherige Daten ebenfalls einen Übertragungsvorteil gegenüber früheren zirkulierenden Sublinien sowie deutliche Immunfluchteigenschaften vermuten (26). Die beobachteten Infektionszahlen schwanken aufgrund verschiedener Parameter sehr stark. Großen Einfluss haben diesbezüglich die Dynamik der Varianten und ihre unterschiedlichen Eigenschaften, der heterogene und sich

¹ *=¹einschließlich aller Sublinien der Varianten

dynamisch entwickelnde Immunitätsstatus innerhalb der Bevölkerung aufgrund der Wirksamkeit der Impfungen sowie der Einfluss von vorangegangenen Infektionen und zudem die sich verändernden Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz und die jahreszeitlich bedingten Schwankungen der auftretenden Infektionserkrankungen das Geschehen.

In Abhängigkeit von der SARS-CoV-2-Variante, die zur Infektion führte, kann der Verlauf der Erkrankung variieren, wobei dies auch vom Alter, dem Impfstatus, von Vorerkrankungen und Vortherapien abhängt (30, 31). Insgesamt wird für die aktuellen Sublinien auch mit zunehmender Verbreitung keine Erhöhung der Krankheitsschwere beobachtet (26).

Basierend auf den vorliegenden Daten schätzt das RKI die derzeitige Gefährdung durch COVID-19 für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland insgesamt als moderat ein (32). Bei Populationen mit hoher Immunität durch Impfungen – insbesondere für gesunde Personen mit Auffrischimpfung – kann auch bei Dominanz der Omikron-Variante weiterhin von einem guten Impfschutz gegenüber einer schweren COVID-19-Erkrankung ausgegangen werden (33). Eine Auffrischimpfung führt zu einem Wiederanstieg der Impfeffektivität auf bis zu 56-69% (symptomatische Infektionen) bzw. bis zu 100% (schwere Erkrankungen). Eine zweite Auffrischimpfung führt bei bestimmten Zielgruppen zu einer weiteren Verbesserung der Wirksamkeit und kann insbesondere schwere COVID-19-Verläufe reduzieren (34). Eine sehr starke Gefährdung der Gesundheit besteht allerdings nach wie vor für Patient:innen, die eine Immunschwäche bzw. ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende COVID-19-Impfantwort infolge einer immunsuppressiven Erkrankung und/oder Therapie besitzen und für Patient:innen mit einer Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfungen und gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf (20). Diese Population gilt es besonders zu schützen, da sie im Rahmen einer aktiven Immunisierung möglicherweise keine oder keine ausreichende Immunität gegenüber dem SARS-CoV-2 aufbauen kann und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besitzt.

Das oberste Ziel einer Prophylaxe im Zusammenhang mit COVID-19 ist es, die sehr hohen Infektionszahlen dauerhaft zu senken sowie schwere Erkrankungen und Todesfälle zu vermeiden. Ein weiteres priorisiertes Ziel ist die Vermeidung von Langzeitfolgen, die auch nach milden Krankheitsverläufen auftreten können und deren langfristige Auswirkungen bisher noch nicht vollständig geklärt sind (20). Als übergeordnete Strategie im Umgang mit der Pandemie wird in der aktuellen S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM) die Immunisierung der Bevölkerung durch Impfung genannt (16, 35). Mit der Immunisierung der Gesamtbevölkerung wurde in vielen Staaten zum Jahreswechsel 2020/2021 begonnen.

Nach aktuellem Stand ist bereits ein substanzieller Anteil der deutschen Bevölkerung gegen SARS-CoV-2 geimpft (Stand 08.04.2023). Derzeit geht man von 77,9% der Bevölkerung mit mindestens einfachem Impfschutz und 76,4% Bürger:innen mit mindestens zwei Impfungen (Grundimmunisierung) aus; darüber hinaus erhielten bisher 62,6% Bevölkerung eine erste und 15,2% Menschen eine zweite Auffrischimpfung ((36)) (siehe auch Abschnitt 3.2.3).

Da die immungeschwächte Population im Rahmen einer aktiven Immunisierung möglicherweise keine oder keine ausreichende Immunität gegenüber dem SARS-CoV-2 aufbauen kann, ist sie stark auf einen möglichen Schutz durch eine passive Immunisierung bzw. PrEP angewiesen.

Infektionswege für SARS-CoV-2

Die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel (virustragende Tröpfchen oder Aerosole), erzeugt durch Atmen, Sprechen, Husten und Niesen, ist der Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 (37-39). Grundsätzlich definieren die Luftbewegung des Aufenthaltsortes (geschlossener kleiner Raum vs. draußen), die Temperatur, die Luftfeuchtigkeit sowie die physikalischen Eigenschaften der virustragenden Partikel das Infektionsrisiko (40). Als eine Konsequenz ist das Infektionsrisiko durch die respiratorische Aufnahme virustragender Partikel im Umkreis von 1 bis 2 m um eine infektiöse Person stark erhöht (39). Durch eine regelmäßige hohe Frischluftzufuhr in geschlossenen Räumen kann die Aerosolkonzentration reduziert und so Virusübertragungen gering gehalten werden (39). Auch das Tragen einer Mund-Nase-Bedeckung kann die respiratorische Aufnahme reduzieren und somit entscheidend zur Infektionsprävention beitragen (39, 41, 42). Das Risiko einer Ansteckung korreliert signifikant mit der über das respiratorische System aufgenommenen Dosis an Viruspartikeln, welche abhängig vom Aufenthaltsort (kleine, schlecht belüftete Räume), der Aufenthaltszeit und der Atmungsaktivität (häufiges, tiefes Einatmen) ist (40, 43). Auf Grundlage von Modellrechnungen ist es möglich, die Wahrscheinlichkeit einer Infektionsübertragung durch virustragende Aerosole in Innenräumen abzuschätzen (43). Eine 2,0- bis 2,5-fache Reduktion des Ansteckungsrisikos konnte durch aktives Lüften erreicht werden (43). Das Tragen einer Mund-Nase-Bedeckung konnte dieses Risiko um den Faktor 7 bis 8 reduzieren (43).

Die Inkubationszeit gibt die Zeitspanne von der Ansteckung bis zum Auftreten von ersten Krankheitssymptomen an (39). Zwischen einer SARS-CoV-2-Ansteckung und dem Einsetzen erster Symptome lagen bei Pandemiebeginn im Durchschnitt 5 bis 6 Tage. Jedoch sank die Inkubationszeit bereits bei der Delta-Variante auf durchschnittlich 3,5 Tage, und unter Omikron zeigt sich häufig eine noch kürzere Zeitspanne (39, 44, 45). Zu Beginn einer Infektion können vermehrt virustragende Partikel über die oberen Atemwege freigesetzt werden. Mit dem Auftreten der ersten Symptome, beispielsweise Husten, Fieber, Schnupfen und dem Verlust des Geschmacks- und Geruchsinns, erreicht die Freisetzung virustragender Partikel ihr Maximum, wodurch die höchste Infektiosität kurz vor der Ausbildung von Symptomen erreicht wird (44). Dabei sind das Auftreten und die Ausprägung der Symptome patientenindividuell unterschiedlich und hängen von der auslösenden Variante ab.

Die Funktionalität des Immunsystems spielt eine entscheidende Rolle für die Infektiosität erkrankter Personen. Während die Übertragungsfähigkeit bei leichter bis moderater Erkrankung 10 Tage nach Symptombeginn nachlässt, können schwer erkrankte und/oder immungeschwächte Patient:innen deutlich länger als 10 Tage infektiös sein (39).

Infektion durch asymptomatische, präsymptomatische und symptomatische Infizierte

Der Verlauf bei infizierten Personen lässt sich in symptomatisch (Vorliegen von Symptomen zu einem bestimmten Zeitpunkt), präsymptomatisch (zum Betrachtungszeitpunkt noch keine Symptome, im weiteren Verlauf dann aber symptomatisch) und asymptomatisch (auch im späteren Verlauf wurden keine Symptome entwickelt) kategorisieren (40). Auswertungen einer bereits im August 2021 publizierten Meta-Analyse und damit Infektionen durch eine frühere Virusvariante zeigen, dass etwa 35% der Infektionen asymptomatisch verliefen, wobei ältere Erwachsene dabei häufiger symptomatische Verläufe als Kinder und junge Erwachsene zeigten (46). Das RKI referenziert in diesem Zusammenhang drei relevante Übersichtsarbeiten und nennt insgesamt eine Spanne zum Manifestationsindex von 55-85% (22). Eine große Bedeutung für die Ausbreitung von SARS-CoV-2 haben Übertragungen durch infektiöse Personen, die bereits Symptome entwickelt haben (39, 47, 48). Viele betroffene Personen sind jedoch auch vor dem Auftreten krankheitsspezifischer Symptome bereits hochinfektiös, weshalb sich ein großer Anteil an Personen bei präsymptomatischen und auch asymptomatischen Personen ansteckt (39).

SARS-CoV-2-Nachweis und Diagnostik

Aufgrund des breiten, aber unspezifischen Symptompektrums einer SARS-CoV-2-Infektion stellt die virologische Diagnostik eine tragende Säule in der Erkennung der Infektion, dem Meldewesen und der Steuerung entsprechender Maßnahmen dar (39). SARS-CoV-2 kann direkt über eine Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) des über einen Abstrich entnommenen Probenmaterials aus Naso- und Oropharynx sowie aus den tiefen Atemwegen nachgewiesen werden (40). Als ergänzendes Instrument der Pandemiebekämpfung dienen SARS-CoV-2-Antigentests, um virale Proteine in Probenmaterial aus dem respiratorischen Trakt nachzuweisen (39, 40). Verglichen mit Antigentestsystemen sind Nachweisverfahren auf PCR-Basis allerdings deutlich sensitiver. Antikörper-Nachweissysteme in unterschiedlichen Formaten kommen zur Klärung infektionsepidemiologischer Fragestellungen zum Einsatz (49).

Krankheitsverlauf, Symptomatik und Risikofaktoren

Krankheitsverlauf

Das Spektrum der durch SARS-CoV-2 verursachten Krankheitsverläufe ist breitgefächert und reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu schwer verlaufenden Pneumonien, starker Beeinträchtigung der Atemwegsfunktion und Multiorganversagen (12, 39, 40, 50). Um die Schwere der SARS-CoV-2-Infektion und deren klinische Manifestation adäquat unter Berücksichtigung der klinischen Symptome und des Therapieansprechens zu beschreiben, wurde neben der Clinical Progression Scale der WHO (44) ein dreistufiges Klassifikationssystem entwickelt (Abbildung 1) (51)). Demnach können auf das Anfangsstadium der Erkrankung mit milden Symptomen im zweiten Stadium eine schwere Lungenerkrankung und daran anschließend im dritten Stadium unter Umständen eine mögliche Phase der Hyperinflammation folgen (51).

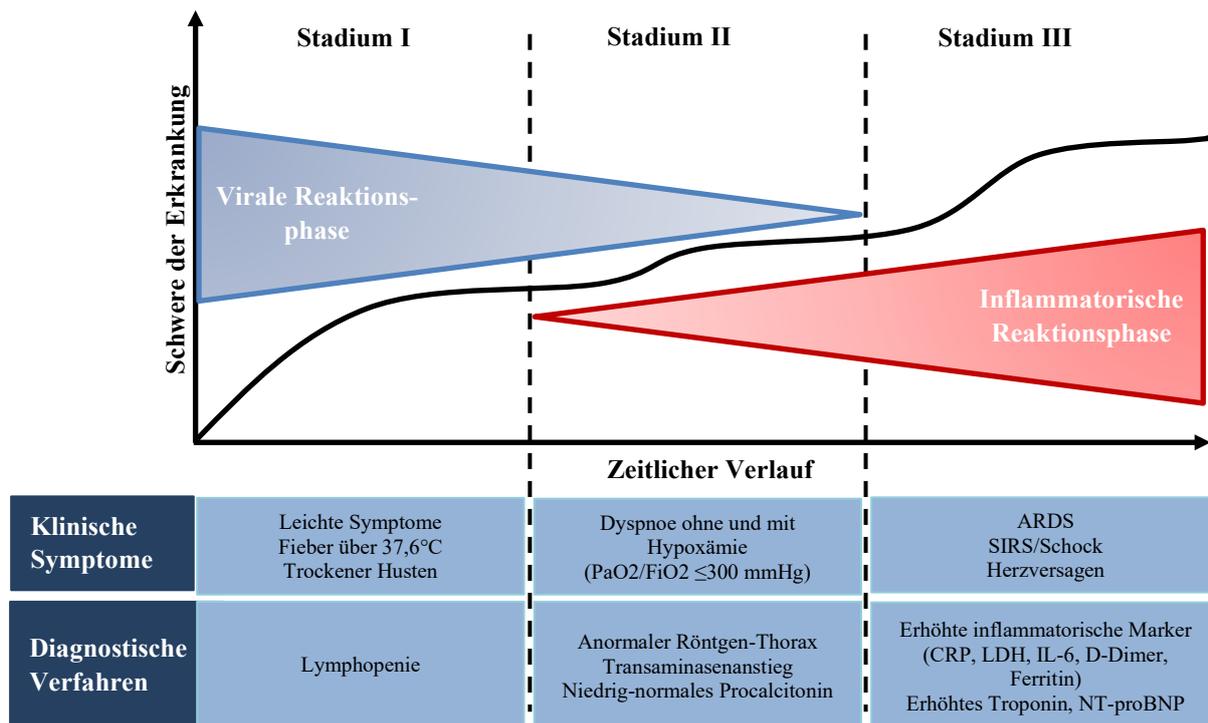


Abbildung 1: Klinische Verläufe einer SARS-CoV-2-Infektion

ARDS: Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome); CRP: C-reaktives Protein; FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion; IL: Interleukin; LDH: Laktat-Dehydrogenase; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ Natriuretisches Peptid; PaO₂: Sauerstoffpartialdruck; SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome).

Quelle: Modifiziert nach (51, 52)

Das initiale Stadium beschreibt die Zeit zwischen der Inokulation und der frühen Etablierung der Erkrankung. Dies beinhaltet eine Inkubationsperiode, die häufig mit milden und unspezifischen Symptomen, u. a. Fieber, trockenem Husten und Schwäche, einhergeht (Abbildung 1) (51). Während dieser Periode repliziert das SARS-CoV-2 im Wirtsorganismus und etabliert sich dort überwiegend im respiratorischen System (51). Einige Patient:innen verbleiben bis zum Abklingen der Symptome in diesem Stadium. Ein zunächst milder symptomatischer Verlauf in Stadium I kann jedoch auch zu einem späteren Zeitpunkt, ab dem 7. bis zum 10. Tag nach Symptombeginn, in eine schwere Lungenerkrankung mit unzureichender Sauerstoffversorgung und einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) übergehen (Abbildung 1) (39, 51, 52). Diese sogenannte pneumonische Phase in Stadium II, (Abbildung 1) umfasst eine viral verursachte Pneumonie, einhergehend mit starkem Husten und Fieber, mit oder ohne Hypoxie (definiert als Sauerstoffpartialdruck [PaO₂]/inspiratorische Sauerstofffraktion [FiO₂] < 300 mmHg) (51). Die sogenannte „stille Hypoxämie“, bei der keine subjektive Dyspnoe bei Patient:innen zu erkennen ist, kann zur Unterschätzung der Schwere der Infektion seitens der Patient:innen führen (51, 52). Bei einigen schwer Erkrankten verschlechtert sich etwa acht bis 15 Tage nach Erkrankungsbeginn der Krankheitszustand infolge schwerer Entzündungsreaktionen. Mit dem Übertritt in dieses dritte Stadium, das sogenannte hyperinflammatorische Stadium (Stadium III), manifestiert sich die SARS-CoV-2-Infektion als

extrapulmonales systemisches Hyperinflammationssyndrom (Abbildung 1) (51). Eine endotheliale Schädigung der Blutgefäße und ein Multiorganversagen können die Folgen eines Zytokin-Sturms (eine unverhältnismäßige Ausschüttung meist pro-inflammatorischer Zytokine, die einen Entzündungs-Zyklus in Gang setzen) sein (51, 53). Außerdem wird akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) als klinische Manifestation eines Alveolarschadens aufgrund der Zytokin-vermittelten Entzündungskaskade beobachtet (51, 53).

Symptomatik

Zu den im deutschen Meldesystem am häufigsten erfassten Symptomen der Infektionen mit der Delta-Variante zählen Husten, Fieber, Schnupfen sowie Geruchs- und Geschmacksverlust (38-40). Häufig leiden die Erkrankten zudem an Abgeschlagenheit sowie Hals-, Muskel-, Rücken-, Kopf- und Gliederschmerzen (39). Allgemein manifestiert sich die Krankheit oft in einem schweren Krankheitsgefühl. Die zum Zeitpunkt der vorherrschenden Delta-Variante beobachteten Leitsymptome und deren Prävalenz sowie Begleitsymptome der SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst (39).

Tabelle 3-1: Leitsymptome der SARS-CoV-2-Infektionen mit der Delta-Variante gemäß RKI

Symptome/Manifestationen	Relative Häufigkeit (%)^b
Husten	42
Fieber	26
Schnupfen	31
Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns ^a	19
Pneumonie	1
Weitere Symptome: Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz	
a: Ein Verlust des Geruchs- und/oder Geschmackssinns wurde bei über der Hälfte der Patient:innen in internationalen Studien festgestellt (54-56).	
b: Die angegebene relative Häufigkeit bezieht sich auf erfasste Symptome für COVID-19-Fälle in Deutschland basierend auf den Meldedaten des RKI (Stand: November 2021)	
Quelle: Modifiziert nach (39), Stand: 26.11.2021	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Mit der Schwere der Infektion korreliert auch die Ausprägung der Symptomatik. Atemnot und Sauerstoffbedarf werden häufig bei hospitalisierten Patient:innen mit schweren Verläufen beobachtet. Außerdem werden gastrointestinale Beschwerden, z. B. Übelkeit, Durchfall und Erbrechen, oftmals noch vor der Entwicklung der eigentlichen COVID-19-Leitsymptomatik beobachtet (17, 39). Insbesondere bei Frauen, jungen Patient:innen und nicht-hospitalisierten Patient:innen mittleren Alters wurden Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns dokumentiert, welche dem Auftreten von Atemwegssymptomen vorausgingen (17, 39, 44). Wenngleich die Mehrzahl der genannten Leitsymptome von SARS-CoV-2 auch bei anderen Atemwegs- oder Viruserkrankungen auftreten, scheint der Verlust des Geruchs- oder

Geschmackssinns spezifisch für eine SARS-CoV-2-Infektion mit dem Wildtyp, der Alpha- oder der Delta-Variante zu sein. Auch Störungen der Leberfunktion und Manifestationen die Haut betreffend (Ausschlag, Papeln, Rötungen etc.) wurden beobachtet, wobei deren Vorkommen sehr selten ist (39).

Omikron scheint sich den bisherigen Erkenntnissen zufolge weniger in der Lunge als in Nase und Rachen auszubreiten (10). Laut RKI wurden von Omikron-Infizierten als Symptome vor allem Halsschmerzen, Husten und Schnupfen genannt. Außerdem berichteten Infizierte von nächtlichen Schweißausbrüchen, Appetitlosigkeit, Fieber, extremer Müdigkeit sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Seltener als bei anderen Varianten ist offenbar der Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinns.

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

Bestimmte Personengruppen tragen ein erhöhtes oder stark erhöhtes Risiko, einen schweren Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion zu erleiden. Zum Anteil der deutschen Bevölkerung mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf hatte das RKI eine Auswertung auf Basis der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2019/2020 durchgeführt (57).

Insbesondere Patient:innen mit nur eingeschränkt funktionsfähigem Immunsystem oder unzureichender Immunität weisen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf auf (58). Diese Gruppe umfasst beispielsweise Patient:innen mit primären Immundefekten, Organtransplantationen, Dialysepflicht und aktuell behandelte Krebserkrankungen sowie Patient:innen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.2.1). Neben ihren nachteiligen Auswirkungen auf die Funktionalität des Immunsystems, stellen diese Risikofaktoren schwere Komorbiditäten dar, die das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf weiter erhöhen. Für diese stark gefährdeten Patient:innen besteht möglicherweise keine ausreichend wirksame Prophylaxe durch eine Schutzimpfung gegen SARS-CoV-2.

Zudem ist für Personen mit Vorerkrankungen, insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. koronare Herzerkrankungen/Angina Pectoris und Bluthochdruck), Schlaganfall oder chronische Folgebeschwerden, chronische Lungenerkrankungen (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD]), chronische Leber- und Nierenerkrankungen, neurologische und psychiatrische Erkrankungen (Demenz), Diabetes mellitus und Krebserkrankungen die Wahrscheinlichkeit, einen schweren Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion zu erleiden, signifikant erhöht (39, 52).

Das Risiko für einen schweren Verlauf korreliert außerdem stark mit dem Alter der Patient:innen, wobei Patient:innen ab 65 Jahren besonders gefährdet sind (59). Das erhöhte Risiko könnte dabei auf Komorbiditäten, eine Immunseneszenz oder eine Immunsuppression zurückzuführen sein (60, 61).

Ein weiterer Risikofaktor, der einen schweren Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion bei jungen Erwachsenen begünstigen und im fortgeschrittenen Stadium eine maschinelle Beatmung erfordern kann, ist das Rauchen (39, 62). Innerhalb der Subpopulation junger Erwachsener (18 bis 25 Jahre) liegt das Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs einer Studie zufolge bei 16% in der Gruppe der Nichtraucher und bei 32% in der Gesamtpopulation (62).

Adipositas (Body Mass Index, BMI >30), bzw. schwere Adipositas (BMI >35), sind weitere Risikofaktoren, die einen schweren Verlauf begünstigen können (39). Des Weiteren führen Adipositas und damit einhergehende Begleitsymptome wie Bluthochdruck, gestörter Fettstoffwechsel, eingeschränkt funktionales Immunsystem und eingeschränkte Lungenfunktion wiederum zu einem potenziell erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion (>46% höheres Risiko) und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Krankenhausaufenthalts mit intensivmedizinischer Behandlung (63). Außerdem sind sowohl Adipositas und schwere Adipositas mit einer geringeren Wirksamkeit verabreichter Impfstoffe assoziiert (63).

Langzeitfolgen

Eine Unterteilung hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Folgeerscheinungen einer SARS-CoV-2-Infektion wurde in der Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vorgenommen (39, 64). Eine Folgesymptomatik von SARS-CoV-2, die mehr als 4 Wochen nach Krankheitsbeginn besteht oder neu auftritt, wird als „*Long COVID*“ bezeichnet. Die Folgesymptomatik, die im Zusammenhang mit oder als Folge einer SARS-CoV-2-Infektion aufgetreten ist, die über 12 Wochen hinweg persistiert und deren Ursache nicht anderweitig geklärt werden konnte, wird als „*Post-COVID-Syndrom*“ zusammengefasst (39, 40, 64, 65). Zu den häufigsten Beschwerden zählen Müdigkeit, Erschöpfung und eingeschränkte Belastbarkeit (Fatigue), Kurzatmigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, Schlafstörungen sowie Muskelschwäche und -schmerzen. Auch psychische Probleme wie depressive Symptome und Ängstlichkeit sowie Störungen von Geschmacks- und Geruchssinn werden häufig berichtet (66).

Beschreibung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung kommen für die Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 mit Tixagevimab/Cilgavimab Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht in Frage. Die nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (67), 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 COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen 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 (35). Der primäre Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab wird in dieser Population erwartet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Nach Angaben des RKI mussten bisher im Zuge der COVID-19-Pandemie alleine in Deutschland mindestens 940.201 Patient:innen wegen COVID-19 stationär behandelt werden (Stand: 12.04.2023) (19). Seit Januar 2020 waren 254.095 Patient:innen auf eine intensivmedizinische Behandlung angewiesen (Stand: 12.04.2023) (68). Zudem hat COVID-19 infolge der pulmonalen und extrapulmonalen Beeinträchtigungen weltweit zu einer sehr hohen Zahl an Todesfällen geführt. Die Zahl der Todesopfer im Zusammenhang mit dem Virus beläuft sich weltweit auf mehr als 6,9 Millionen (18). Insgesamt sind in Deutschland seit Ausbruch der Pandemie 171.597 Menschen an COVID-19 verstorben (Stand: 12.04.2023) (19). Legt man den COVID-19-assoziierten Todesfällen eine Gesamtzahl von 38.374.310 Infizierten in Deutschland zugrunde, ergibt sich daraus über den gesamten Pandemieverlauf eine Mortalitätsrate von 0,45% (19). Die COVID-19-Pandemie ist damit eine der folgenreichsten Pandemien der vergangenen 100 Jahre. Zwar resultierte dies in der Entwicklung und Zulassung von verschiedenen Impfstoffen und Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung einer COVID-19-Erkrankung, es zeigt sich jedoch, dass trotz des breiten Einsatzes der Impfstoffe, immer noch eine relevante Anzahl an Todesfällen im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion auftreten und einzelne Patient:innengruppen besonders geschützt werden müssen.

Die dauerhafte Senkung der Infektionszahlen, die Minimierung schwerer Verläufe der Erkrankung und der Todesfälle sowie die Vermeidung von Langzeitfolgen, die auch nach milden Verläufen auftreten können, gehören zu den wichtigsten Zielen von Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen. Der patientenindividuell sehr unterschiedliche Verlauf der Erkrankung ist dabei von diversen Faktoren, wie dem Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, der individuellen Immunität gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion oder der allgemeinen Funktionalität des Immunsystems abhängig. Anders als für die meisten gesunden Personen, stellen Schutzimpfungen für Patient:innen mit nur eingeschränkt funktionsfähigem Immunsystem oder unzureichender Immunität oft keinen ausreichenden Schutz vor einem schweren Verlauf dar (58). So zeigte sich in einer retrospektiven Studie an über 1,2 Mio. Personen in den USA, die mindestens zweifach mit einem Boten-Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid, mRNA)-Impfstoff gegen SARS-CoV-2 geimpft waren, dass Durchbruchinfektionen bei Personen mit eingeschränktem Immunsystem drei Mal häufiger auftraten als unter gesunden Geimpften (69). Unter den Personen mit Durchbruchinfektionen war zudem das Risiko einer Hospitalisierung für diejenigen Patient:innen mit eingeschränktem Immunsystem mehr als doppelt so hoch wie für Patient:innen mit voll funktionsfähigem Immunsystem. Im Rahmen einer weiteren Studie an 152 gegen SARS-CoV-2 geimpften und hospitalisierten Patient:innen mit COVID-19 in Israel zeigte sich, dass 40% dieser Patient:innen

Einschränkungen im Immunsystem aufwiesen und diese somit stark überrepräsentiert waren (70). Zudem mussten 30% der Patient:innen mit eingeschränktem Immunsystem im Rahmen der Hospitalisierung künstlich beatmet werden und/oder verstarben. Dies verdeutlicht, dass Patient:innen mit dysfunktionalem Immunsystem trotz Impfung gegen das SARS-CoV-2 ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf aufweisen.

Der Anteil an Patient:innen mit schweren COVID-19 Verläufen liegt für immunkompromittierte Patient:innen bei bis zu 31,5% (71). Daher ist davon auszugehen, dass insbesondere Patient:innen, bei denen mindestens ein Risikofaktor für eine eingeschränkte Immunantwort auf eine aktive Immunisierung vorliegen, ein besonders hohes Risiko für einen schweren Verlauf und entsprechend einen besonders hohen prophylaktischen bzw. therapeutischen Bedarf aufweisen. Aus diesem Grund stellt die Prophylaxe insbesondere für diese Patient:innen eine unerlässliche Maßnahme zur Reduktion des Risikos für COVID-19 und einen schweren COVID-19-Verlauf dar.

Die STIKO empfiehlt eine aktive Immunisierung für immundefiziente Personen ab fünf Jahren in Form einer Grundimmunisierung und zwei Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff nach der altersspezifischen Empfehlung (34). Bei schwer immundefizienten Personen ab dem Alter von fünf Jahren mit einer stark verminderten Impfantwort können mehrere Impfstoffdosen zur Optimierung der primären Impfserie notwendig sein. Erst nach erfolgreicher Grundimmunisierung sollen zwei Auffrischimpfungen im Mindestabstand von drei Monaten erfolgen. In der klinischen Praxis zeigt sich jedoch, dass immundefiziente Patient:innen auch nach adäquater Grundimmunisierung und Booster-Impfungen häufig keine oder nur sehr geringe Antikörper-Titer gegen SARS-CoV-2 bilden können (71). Eine eingeschränkte Schutzwirkung der aktiven Immunisierung wird unterstrichen durch die Tatsache, dass ein Großteil der Krankenhausaufnahmen von vollständig geimpften Patient:innen, die an COVID-19 erkranken, immunsupprimierte Patient:innen betrifft (71). Dies gilt insbesondere für Patient:innen, die nachweislich keine humorale Immunantwort auf eine vollständige bzw. ggf. erweiterte aktive Immunisierung zeigen.

Trotz einer deutschlandweiten Grundimmunisierungsrate von mittlerweile 76,4% der Gesamtbevölkerung sowie einem Anteil von Bürger:innen mit einer Auffrischungsimpfung von 62,6% und mit mindestens zwei Auffrischungsimpfungen von 15,2% (Stand: 08.04.2023) (36) sind zusätzliche Möglichkeiten zur Prophylaxe für vulnerable Personengruppen, insbesondere für diejenigen, welche aufgrund einer eingeschränkten Immunfunktion keine ausreichende Immunantwort auf die vollständige Impfung entwickeln können und/oder Kontraindikationen gegen SARS-CoV-2-Impfungen bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf, unbedingt notwendig. Dafür sprechen zudem verstärkt auftretende Impfdurchbrüche, Reinfektionen sowie das Nachlassen bzw. Versagen der Schutzwirkung der Impfungen.

Das RKI berichtet eine Reihe von Erkrankungen und Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko auf ein serologisches Impfversagen einhergehen können. Diese umfassen unter anderem schwere primäre Immundefekte, Organtransplantationen, Dialysepflicht und aktuell behandelte Krebserkrankungen sowie eine Behandlung mit verschiedenen immunsuppressiven

Wirkstoffen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1 für eine detaillierte Liste der vom RKI genannten Faktoren) (72).

Darüber hinaus gibt es noch weitere Erkrankungen und Charakteristika, die – wenngleich schwächer als die oben genannten – ebenfalls prädiktiv für ein serologisches Impfversagen sein können. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn patientenindividuell mehrere dieser Risikofaktoren vorliegen. Solche Risikofaktoren umfassen beispielsweise ein höheres Alter, Adipositas, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz oder COPD. Dabei ist zu beachten, dass die Immunantwort in hohem Maß patientenindividuell ist und sich substantiell in Qualität und Quantität zwischen den Patient:innen unterscheiden kann (73). Insofern kann die Entscheidung, ob unter patientenindividuellen Gesichtspunkten eine PrEP gegen eine SARS-CoV-2-Infektion angezeigt ist, nur nach individueller ärztlicher Einschätzung getroffen werden.

Für Patient:innen mit Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen stellt eine aktive Immunisierung allein in vielen Fällen keine ausreichende prophylaktische Maßnahme dar. Für diese Patient:innen besteht ein großer prophylaktischer bzw. therapeutischer Bedarf über eine Schutzimpfung hinaus, um einer COVID-19 und einem schweren COVID-19-Verlauf in Form einer passiven Immunisierung präventiv entgegenwirken zu können.

Mittlerweile steht eine Reihe an Wirkstoffen zur Therapie einer SARS-CoV-2-Infektion in den unterschiedlichen Stadien der Erkrankung zur Verfügung. Die Prävention eines schweren Verlaufs ist jedoch der reaktiven Therapie eines solchen immer vorzuziehen, auch weil dies mit einer deutlichen geringeren Belastung für die Patient:innen einhergeht. Dies ist umso mehr der Fall, da sich die Therapie eines schweren Verlaufs vor dem Hintergrund einer oder mehrerer Grunderkrankungen, eines dysfunktionalen Immunsystems und einer ggf. umfassenden Komedikation schwieriger gestalten dürfte und/oder seltener erfolgreich verläuft als unter ansonsten Gesunden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Wirkstoffkombination

Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)

Das Anwendungsgebiet von Tixagevimab/Cilgavimab umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (67).

Tixagevimab/Cilgavimab ist das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel zur passiven Immunisierung bzw. PrEP gegen COVID-19. Zwar ist die monoklonale Antikörperkombination Casirivimab und Imdevimab im Anwendungsgebiet zugelassen (Ronapreve®, Roche Pharma AG, Zulassung am 12.11.2021, (74)), jedoch ist sie nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und besitzt keine ausreichende Wirksamkeit gegenüber der derzeit vorherrschenden Omikron-Variante und deren Sublinien (75-79).

Anders als für andere monoklonale Antikörper zeigt die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab eine lange Schutzdauer von mindestens sechs Monaten und eine

ausreichende in-vitro Neutralisationsaktivität gegenüber vielen verschiedenen Sublinien der Omikron-Variante, inklusive der Omikron-Sublinie BA.4 und der ursprünglichen Omikron-Sublinien BA.2 und BA.5 (75, 77, 80-85). Die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab stellt demnach für Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind, die derzeit einzig verfügbare medikamentöse Option in Form einer passiven Immunisierung dar, um COVID-19 und einem schweren COVID-19-Verlauf präventiv entgegenzuwirken.

Dabei ist zu erwarten, dass der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Versorgungsalltag primär in der durch die COVID-19-Vorsorgeverordnung definierten Patient:innenpopulation erfolgen wird (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1) (34, 35). Daher wird gemäß dieser Verordnung im Dossier innerhalb des FPAS (FPAS: alle randomisierten Patient:innen der PROVENT-Studie, die mindestens eine Dosis IMP erhalten haben, ausgenommen Patient:innen mit bestätigter COVID-19 zu Baseline, siehe hierzu Modul 4A) die Population der Patient:innen dargestellt, bei denen zu Studienbeginn eine Immunschwäche bzw. ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende COVID-19-Impfantwort infolge einer immunsuppressiven Erkrankung und/oder Therapie vorlag und/oder bei denen eine Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfungen und gleichzeitig mindestens ein Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf vorlag (VO-Population) (35).

Die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab erfolgt als zwei separate aufeinanderfolgende i. m. Injektionen und ist somit ambulant durchführbar. Beide Antikörper der Wirkstoffkombination werden weder renal ausgeschieden noch durch Cytochrom P450 (CYP) metabolisiert. Arzneimittelwechselwirkungen mit renal ausgeschiedenen Wirkstoffen oder mit Substraten, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind daher unwahrscheinlich (67). Der Einsatz der Wirkstoffkombination ist daher weitgehend ohne Einschränkungen möglich und stellt insbesondere für Patient:innen mit Risikofaktoren für ein unzureichendes Ansprechen auf eine SARS-CoV-2-Schutzimpfung, die häufig Vorerkrankungen aufweisen und infolgedessen auf weitere Medikamente angewiesen sind, eine wichtige Möglichkeit zur Prophylaxe dar. Im Hinblick auf den präventiven Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab stellt zudem die lange Halbwertszeit im Blutserum der entsprechend modifizierten Antikörper, die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten einem schweren COVID-19-Verlauf vorbeugen können, einen bedeutsamen Nutzen dar.

Die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab schließt damit als einzige in Deutschland verfügbare PrEP gegen COVID-19 eine bedeutende Lücke zur Prophylaxe eines symptomatischen, potenziell schweren Verlaufs der COVID-19, insbesondere für die besonders schützenswerten Patient:innengruppen gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung. So hat eine Präexposition prophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab das Risiko der Patient:innen der VO-Population für das Auftreten einer COVID-19-Erkrankung innerhalb der ersten 183 Tage bzw. 366 Tage nach Verabreichung deutlich gesenkt (siehe Modul 4A). Somit kann im Vergleich zur

zVT „beobachtendes Abwarten“ in der besonders vulnerablen VO-Population das Risiko für die potenziell lebensbedrohliche COVID-19-Erkrankung deutlich reduziert bzw. bei einem großen Anteil derjenigen, die ansonsten daran erkrankt wären, COVID-19 nachhaltig und vollständig vermieden werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zeitlicher Verlauf des Infektionsgeschehens in Deutschland

Gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist das Auftreten einer SARS-CoV-2-Infektion meldepflichtig. Den Gesundheitsämtern wird dabei der direkte oder indirekte Nachweis (serologischer Nachweis, z. B. über Antikörper) einer SARS-Cov2-Infektion sowie der Tod im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion gemeldet. Entsprechend gesammelte Daten werden in der Folge von den Gesundheitsämtern über die zuständigen Landesbehörden an das RKI übermittelt.

In die vom RKI veröffentlichten Statistiken, die nicht nach Falldefinitionskategorien differenzieren, fließen dabei gemäß der Referenzdefinition des RKI alle Fälle von SARS-CoV-2-Infektionen ein, die mittels Nukleinsäurenachweis oder Erregerisolierung nachgewiesen wurden, unabhängig davon, ob das für eine COVID-19-Erkrankung typische klinische Bild vorliegt und/oder dieses dokumentiert wurde (86).

Einer der aussagekräftigsten Parameter zur Beurteilung der epidemischen Lage in Deutschland ist die vom RKI täglich ermittelte 7-Tage-Inzidenz (26), welche auch eine maßgebliche Kenngröße zur Beurteilung des Infektionsgeschehens in der öffentlichen Diskussion darstellt. Diese wird aus der Zahl der Meldungen an die Gesundheitsämter mit Meldedatum innerhalb der letzten 7 Tage ab dem Berichtstag berechnet. Die 7-Tage-Inzidenz bezieht sich dabei immer auf die zurückliegenden 7 Tage und schließt den Berichtstag selbst nicht ein (Abbildung 2).

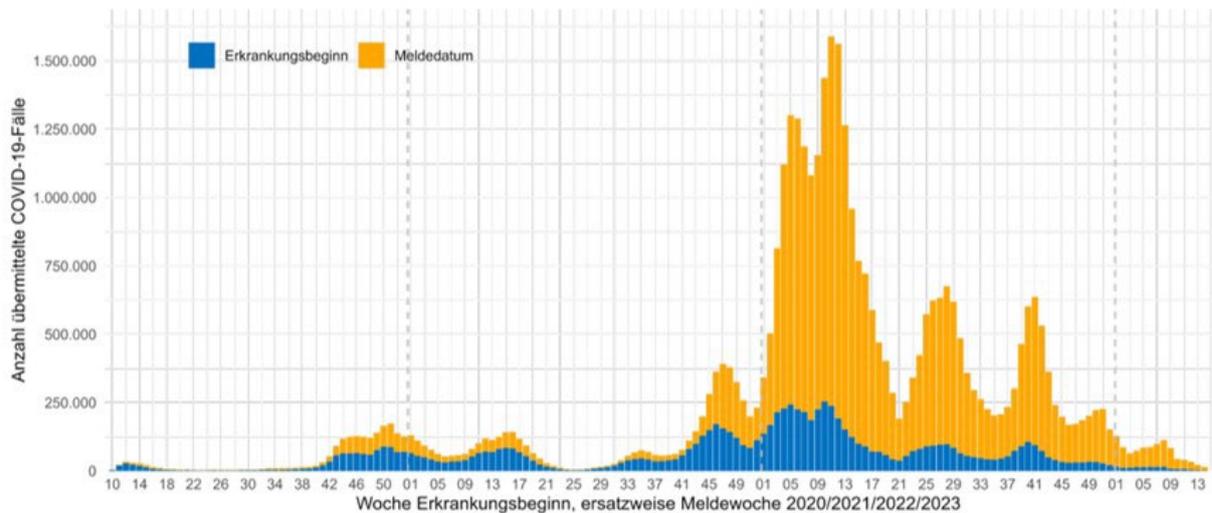


Abbildung 2: Anzahl der an das RKI übermittelten SARS-CoV-2-Infektionen nach Woche des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach Meldewoche (dargestellt pro 100.000 Einwohner)

Dargestellt werden nur Fälle mit Erkrankungsbeginn oder Meldewoche seit MW 10/2020 (Datenstand 12.04.2023, 00:00 Uhr).

Quelle: (26)

In Deutschland kam es bis zum heutigen Stand (Stand 12.04.2023) zu neun distinkten Infektionswellen mit dem SARS-CoV-2 (Abbildung 2):

- 1. Infektionswelle mit Höhepunkt in der Meldewoche (MW) 12 des Jahres 2020 und einer 7-Tage-Inzidenz von über 40 pro 100.000 Personen. Der zugrundeliegende Virusstamm war die ursprüngliche Variante (Wildtyp).
- 2. Infektionswelle mit Höhepunkt im Dezember 2020 mit 7-Tage-Inzidenzen von fast 200 pro 100.000 Personen (87). Der zugrundeliegende Virusstamm war die ursprüngliche Variante (Wildtyp).
- 3. Infektionswelle mit Höhepunkt um die MW 15 und 16 des Jahres 2021 und 7-Tage-Inzidenzen von bis zu 169 pro 100.000 Personen (88). Auslöser der 3. Infektionswelle war die Verbreitung der Alpha-Variante (B 1.1.7).
- 4. Infektionswelle mit Höhepunkt in der MW 47 und 7-Tage-Inzidenzen von 484 pro 100.000 Personen (89). Auslöser der 4. Infektionswelle war die Verbreitung der Delta-Variante (B 1.617.2).
- 5. Infektionswelle mit Höhepunkt in der MW 11 des Jahres 2022 und 7-Tage-Inzidenzen von 1.838 pro 100.000 Personen (90). Dies markierte den höchsten Stand zur 7-Tage-Inzidenz in Deutschland seit Ausbruch der Pandemie. Auslöser der 5. Infektionswelle war die Verbreitung der Omikron-Variante (B 1.1.529).

- 6. Infektionswelle mit Höhepunkt in der MW 29 des Jahres 2022 und 7-Tage-Inzidenzen von 754 pro 100.000 Personen. Auslöser der 6. Infektionswelle war die Verbreitung der Sublinie BA.5 der Omikron-Variante.
- 7. Infektionswelle mit Höhepunkt in der MW 41 des Jahres 2022 und 7-Tage-Inzidenzen von 775 pro 100.000 Personen. Auslöser der 7. Infektionswelle war weiterhin die Verbreitung der Sublinie BA.5 der Omikron-Variante.

Ende des Jahres 2022 und Anfang des Jahres 2023 folgten noch zwei weitere kleinere Wellen:

- 8. Infektionswelle mit Höhepunkt in der MW 51 des Jahres 2022 und 7-Tage-Inzidenzen von 277 pro 100.000 Personen. Auslöser dieser 8. Infektionswelle war wohl weiterhin die Verbreitung der Sublinie BA.5 der Omikron-Variante.
- 9. Infektionswelle mit Höhepunkt in der MW 08 des Jahres 2023 und 7-Tage-Inzidenzen von 136 pro 100.000 Personen. Auslöser dieser 9. Infektionswelle war die Verbreitung der rekombinanten Omikron-Variante XBB.1.

Hinsichtlich der 7-Tage-Inzidenz während der ersten Welle ist zu berücksichtigen, dass sich aufgrund der noch im Aufbau befindlichen Testinfrastruktur die Anzahl der durchgeführten Tests auf eine SARS-CoV-2-Infektion deutlich von denen späterer Wellen unterschied. Erste Antigen-Schnelltests wurden erst im Laufe des Jahres 2020 zugelassen und waren zum Zeitpunkt der ersten Infektionswelle noch nicht verfügbar. Für die erste Infektionswelle ist daher von einer sehr großen Dunkelziffer an Infektionen auszugehen. Bis einschließlich 28. Februar 2023 bestanden Ansprüche auf kostenlose COVID-19-Testung, seither bestehen diese Ansprüche nicht mehr.

Für die jeweils starke Zunahme der Infektionszahlen kann ab der 3. Infektionswelle das Auftreten neuer Varianten und deren Verbreitung in Deutschland verantwortlich gemacht werden. Diese neuen Varianten (insbesondere B.1.1.529 sowie die Omikron-Rekombinante XBB.1 inklusive aller Sublinien) wiesen jeweils deutlich infektiösere Eigenschaften auf als die bis zu diesem Zeitpunkt in Deutschland vorherrschende Variante. Zuletzt scheinen sich vor allem die Rekombinanten XBB.1.5, XBB.1.9.1 und XBB.1.9.2 in Deutschland durchzusetzen, welche sich von XBB.1, einer Rekombinanten aus zwei verschiedenen BA.2 Sublinien, ableiten (26). Eine Übersicht der jeweils dominanten Varianten in Deutschland im zeitlichen Verlauf ist in Abbildung 3 dargestellt.

Insgesamt beschreibt der Verlauf des Infektionsgeschehens in Deutschland eine jahreszeitliche Dynamik mit tendenziell höheren Infektionszahlen im Winter und niedrigeren Infektionszahlen im Sommer (Saisonalität). Eine entsprechende Dynamik findet sich auch im Infektionsgeschehen anderer Atemwegserkrankungen (91). Als ursächlich gelten das vermehrte Aufhalten in Innenräumen und die damit einhergehende verstärkte Exposition gegenüber dem Virus sowie eine jahreszeitlich begünstigte längere Überlebensdauer der Viren. Ein starker Anstieg der Fallzahlen während der Sommermonate, wie er beispielsweise im Zuge der 6. Infektionswelle beobachtet wurde, kann dabei mit einer deutlich höheren Infektiosität neuer

Varianten und/oder Änderungen bei den epidemiologischen Rahmenbedingungen erklärt werden.

Neben der im Vergleich zur Delta-Variante höheren Infektiosität der Omikron-Variante ist als weiterer Faktor für deren schnelle Verbreitung und den damit einhergehenden deutlichen Anstieg der Infektionszahlen, ein geringerer Immunschutz durch Schutzimpfungen gegenüber der Omikron-Variante zu vermuten (siehe Abschnitt 3.2.1 und 3.2.1).

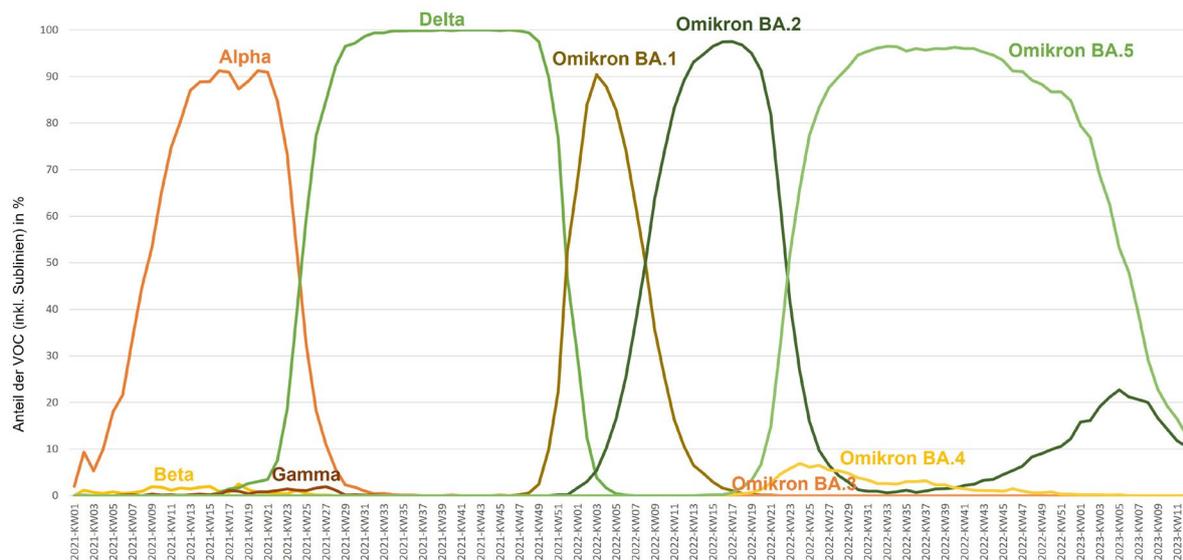


Abbildung 3: Anteile der besorgniserregenden Virusvarianten (inkl. ihrer Sublinien) in Deutschland von KW 01 2021 bis KW 11 2023

Quelle: erstellt nach: (92)

Alters- und Geschlechtsspezifische Inzidenz

Bezüglich des Risikos einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 weist die Erkrankung keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf. So waren seit Ausbruch der Pandemie jeweils etwa 50% der Infizierten in Deutschland weiblichen bzw. männlichen Geschlechts (93).

Auch hinsichtlich des Alters zeichnet das Infektionsgeschehen in Deutschland kein eindeutiges Bild bezüglich des Infektionsrisikos. Grundsätzlich können alle Altersgruppen von einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 betroffen sein.

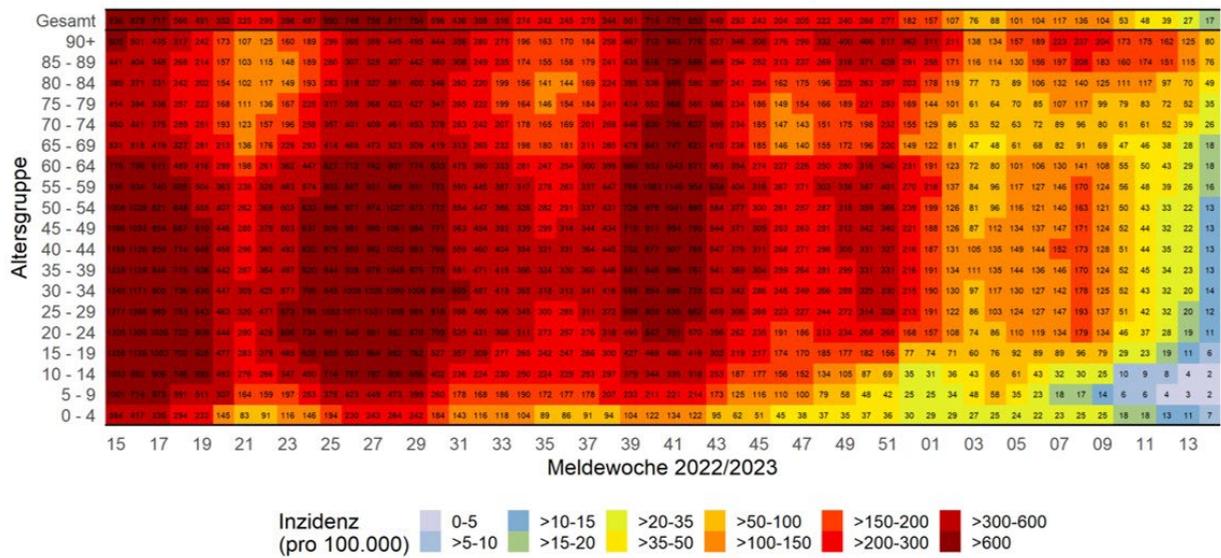


Abbildung 4: Darstellung der 7-Tage-Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland nach Altersgruppe und Meldewoche

(n=15.519.237 Fälle mit entsprechenden Angaben in den Meldewochen 15/2022 bis 14/2023; Datenstand 12.04.2023, 00:00 Uhr.)

Quelle: (26)

Anders als für das bloße SARS-CoV-2-Infektionsrisiko weist das Ausmaß der Erkrankung deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede auf (siehe Abschnitt 3.2.1). So haben ältere Patient:innen sowie Männer ein deutlich höheres Risiko für einen schweren Verlauf.

Anzahl hospitalisierter Patient:innen

Seit MW 28 des Jahres 2021 ist medizinisches Fachpersonal verpflichtet, die Aufnahme von COVID-19-Patient:innen ins Krankenhaus an das Gesundheitsamt zu melden. Das RKI veröffentlicht die daraus abgeleiteten Daten im Rahmen wöchentlicher Situationsberichte. Abbildung 5 zeigt den Verlauf der Anzahl hospitalisierter Patient:innen seit MW 31 des Jahres 2021.

Die bislang höchsten Zahlen hospitalisierter Patient:innen wurden dabei mit Spitzenwerten in den MW 47 des Jahres 2021 (Delta-Variante), MW 11, MW 29, MW 41 und MW 51 des Jahres 2022 (Omikron-Variante) sowie MW 07 und MW 09 des Jahres 2023 erfasst (siehe Abbildung 5). Übertragen auf die Gesamtbevölkerung berichtet das RKI derzeit eine Inzidenz von 2,93 Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner (Stand: 13.04.2023) (26).

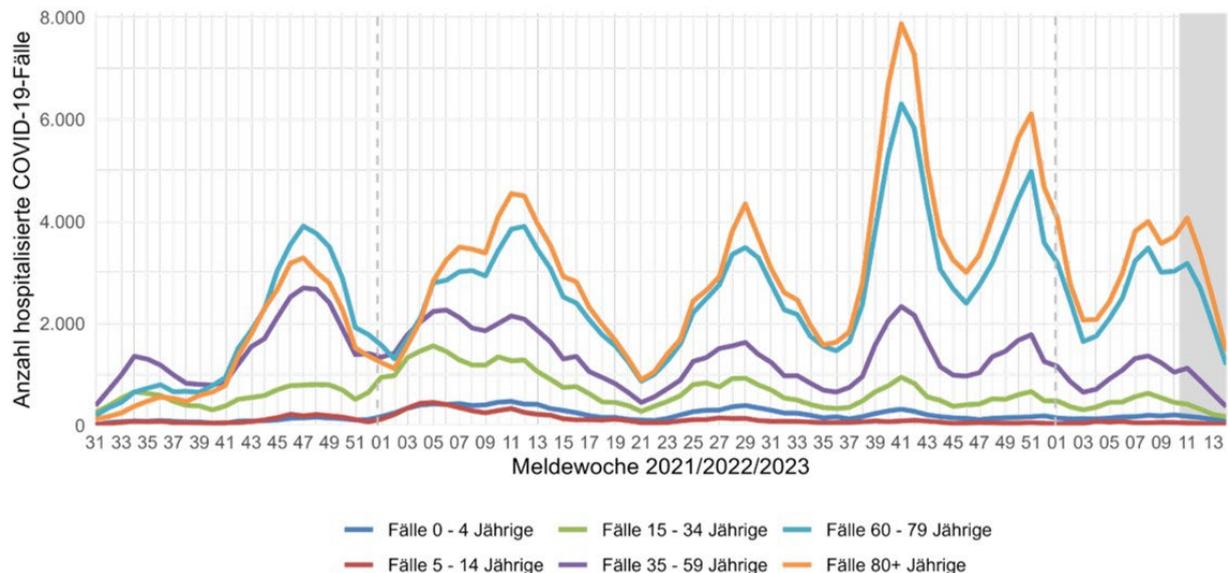


Abbildung 5: Darstellung der Anzahl der neu hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppen ab MW 31/2021.

Für den grau markierten Bereich ist noch mit Nachübermittlungen in erheblichem Umfang und damit mit einer Erhöhung der Anzahl zu rechnen (Datenstand 12.04.2023, 00:00 Uhr).

Quelle: (26)

Patient:innen mit Risikofaktoren für ein unzureichendes Ansprechen auf aktive Immunisierung gegenüber SARS-CoV-2

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1), gibt es eine Reihe von Erkrankungen und Risikofaktoren, die patientenindividuell einen stark limitierenden Einfluss auf die Fähigkeit des Immunsystems ausüben, im Rahmen einer Schutzimpfung gegen das SARS-CoV-2 eine ausreichende Immunität aufbauen zu können (72). Diese sind nicht beschränkt auf, umfassen aber insbesondere primäre Immundefekte, Organtransplantationen, aktuell behandelte Krebserkrankungen oder eine Therapie mit immunsuppressiven Wirkstoffen. Die im Rahmen der Ableitung der Zielpopulation berücksichtigten Risikofaktoren sind im Detail in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Das Vorliegen solcher Risikofaktoren bedeutet für die Patient:innen, dass eine aktive Immunisierung gegen das SARS-CoV-2 in vielen Fällen nicht zu einer ausreichenden Immunantwort führt. Darüber hinaus gibt es Patient:innen, für die COVID-19-Impfungen kontraindiziert sind.

Aufgrund der vielfältigen Faktoren sowie deren unterschiedlicher Ausprägung ist die Entscheidung, ob im Einzelfall eine passive Immunisierung medizinisch angezeigt ist, anhand allgemeiner Kriterien nur bedingt möglich. Es ist davon auszugehen, dass diese in der klinischen Praxis nur patientenindividuell durch die Ärztin oder den Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Anamnese, Vorerkrankungen und der jeweiligen Krankheitsgeschichte sinnvoll erfolgen kann.

Für jede der berücksichtigten Erkrankungen und die Risikofaktoren und deren Ausprägung ergibt sich möglicherweise ein unterschiedlicher Grad der Beeinträchtigung auf die Impfantwort. Dieser drückt sich u. a. im Anteil an Patient:innen mit Serokonversion aus, also dem Anteil an Patient:innen, für die nach erfolgter Schutzimpfung die erfolgreiche Bildung entsprechender Antikörper gegenüber dem SARS-CoV-2 nachgewiesen werden kann. Patient:innen ohne entsprechende Serokonversion weisen auch nach erfolgter Impfung gegen SARS-CoV-2 keinen ausreichenden Schutz gegenüber COVID-19 und einen schweren COVID-19-Verlauf auf. Die STIKO empfiehlt aktuell ergänzend zur COVID-19-Impfung eine SARS-CoV-2-PrEP mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab in begründeten Einzelfällen in Betracht zu ziehen (34).

Zur Quantifizierung der Anzahl an Patient:innen mit Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen wurde eine Analyse von GKV-Routinedaten durchgeführt. Die Beschreibung der im Zuge der Routinedatenanalyse berücksichtigten Risikofaktoren, des jeweils zugehörigen Anteils an Patient:innen mit Serokonversion sowie der Quantifizierung der nutzenbewertungsrelevanten Population im Anwendungsgebiet erfolgt in Abschnitt 3.2.4.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sowohl die Entwicklung der Infektionszahlen als auch die Charakteristika der sich daraus entwickelnden Krankheitsverläufe können durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden, die ihren Ursprung in den Eigenschaften des Virus, der Immunisierung der Gesamtbevölkerung sowie den aktuell geltenden Schutzmaßnahmen zur Eindämmung der Pandemie oder den Gegebenheiten in der Versorgung von Patient:innen haben.

Die wichtigsten Faktoren umfassen dabei die Impfquote sowie die Vollständigkeit des Impf- und Immunschutzes, die jeweils vorherrschenden Virusvarianten mit den entsprechenden variantenspezifischen Eigenschaften, die Zulassung und Wirksamkeit von angepassten Impfstoffen und von Wirkstoffen zur passiven Immunisierung sowie künftige politische Maßnahmen zur Eindämmung des Infektionsgeschehens.

Insgesamt ist nicht nur die Entwicklung der einzelnen Faktoren, die das Infektionsgeschehen prägen, mitunter schwer vorhersehbar, sondern zum derzeitigen Stand sind auch deren Zusammenspiel und die sich daraus ergebenden gegenseitig verstärkenden oder abschwächenden Effekte nicht in ihrem Ausmaß bestimmbar.

Bezüglich der weiteren Entwicklung der Infektionszahlen über das Jahr 2023 hinaus, ist kurz- oder mittelfristig ein Übergang eines pandemischen Zustands in einen endemischen Zustand möglich. Dies bedeutet, dass – ähnlich dem Verlauf bei Grippewellen – saisonal zwar immer wieder mit dem Auftreten größerer Infektionsgeschehen zu rechnen sein könnte, jedoch ohne, dass diese das bisher beobachtete Ausmaß der Infektionszahlen und der Pathogenität erreichen könnten. Eine verlässliche Prognose, ob und wann ein solcher Übergang in einen endemischen

Zustand erfolgen könnte, liegt derzeit nicht vor. Der Zeitpunkt könnte auch abhängig vom Auftreten neuer Virusvarianten und deren Eigenschaften sein. Insgesamt ist es mit fortschreitender Dauer der Pandemie jedoch möglich, dass das Virus in der Bevölkerung zunehmend auf eine durch Impfung, passive Immunisierung und/oder (mehrfache) Genesung erlangte Grundimmunität trifft, die sich abschwächend auf das Infektionsgeschehen und/oder den Krankheitsverlauf auswirken könnte.

Da die weitere Entwicklung der Inzidenz bzw. Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen bzw. COVID-19 nicht vorhersehbar ist, können keine Angaben zu ihrer Entwicklung in den folgenden fünf Jahren gemacht werden (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Annahme zur künftigen Entwicklung des Infektionsgeschehens mit SARS-CoV-2 in Deutschland über einen Zeitraum von fünf Jahren

	2024	2025	2026	2027	2028
Inzidenz	Es können keine Angaben gemacht werden.				
Prävalenz	Es können keine Angaben gemacht werden.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	244.341^{a, b} (219.907-268.775)^c	215.264^a (193.738-236.791)^c
<p>a: Es wird die Zielpopulation im Anwendungsgebiet dargestellt, die den Kriterien der Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) entspricht. Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ausgesetzt sind (35)</p> <p>b: Eine Rückrechnung auf die gesetzlich und privat versicherte Zielpopulation in Deutschland erfolgte basierend auf einem Anteil von 88,1% GKV-versicherter Patient:innen (73.294.000 GKV-versicherte Personen bei einer Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Einwohner:innen in Deutschland, (93, 94)).</p> <p>c: Zur Darstellung der Unsicherheit wird eine Spanne von +/- 10% der Zielpopulation herangezogen</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Quantifizierung der Population mit Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen

Das Anwendungsgebiet umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (67). Wie in Abschnitt 3.2. erläutert, umfasst die nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (67), die den Kriterien der Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) entsprechen. Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ausgesetzt sind.

Die Quantifizierung der nutzenbewertungsrelevanten Zielpopulation für das vorliegende Dossier erfolgte basierend auf einer Analyse von GKV-Routinedaten (95). Da einerseits von einer vernachlässigbar geringen Anzahl an Patient:innen ausgegangen wird, bei denen Schutzimpfungen gegen das SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die gleichzeitig einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind und andererseits diese Patient:innen in der GKV-Routinedatenanalyse nicht zuverlässig abzubilden waren, wurde die Anzahl dieser

Patient:innen in der GKV-Routinedatenanalyse und der Quantifizierung der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

Datenbasis

Die Analyse der Routinedaten wurde durch das Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG2) durchgeführt. Die Datenbank des WIG2 umfasst anonymisierte Abrechnungsdaten zu ca. 4,5 Mio. GKV-versicherten Personen über alle Leistungsbereiche innerhalb eines Zeitraums der Jahre 2010 bis 2021 (95).

Methodik

Die Auswertung der Abrechnungsdaten erfolgte im Rahmen einer retrospektiven observationellen Kohortenstudie anhand von Querschnitts- und longitudinalen Analysen. Dabei wurden zunächst die Prävalenzen der Risikofaktoren in dem von der Analyse umfassten Versichertenkollektiv abgeleitet und im Anschluss mittels Standardisierung nach Alter und Geschlecht unter Einbezug der KM-6 Statistik (96) auf die GKV-Population in Deutschland extrapoliert.

In die Studie eingeschlossen wurden GKV-Versicherte, die während des einjährigen Beobachtungszeitraums vom 01.01.2021 bis 31.12.2021 mindestens 12 Jahre alt und zudem durchgängig versichert waren (ausgenommen im Fall des Todes innerhalb des Beobachtungszeitraums) und die zudem während des Beobachtungszeitraums mindestens eine Diagnose und/oder eine Therapie erhalten hatten, die als Risikofaktor für ein serologisches Impfversagen bezüglich einer SARS-CoV-2-Impfung gewertet wird. Als Risikofaktoren konnten dabei sowohl Diagnosen nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10, German Modification) als auch Medikamente und Medizinprodukte nach dem Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem (ATC) sowie Leistungen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) definiert sein. Die verwendeten Risikofaktoren korrelierten in Studien mit einer verminderten oder ausbleibenden Antikörperantwort gegen SARS-CoV-2 im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (97). Die vom RKI definierten Risikofaktoren wurden hierbei noch um weitere Patientenpopulationen ergänzt, für die ebenfalls ein serologisches Impfversagen beschrieben wurde (siehe Tabelle 3-4).

Die einzelnen Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen bezüglich einer SARS-CoV-2-Impfung zur Herleitung der nutzenbewertungsrelevanten Population im Anwendungsgebiet sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Berücksichtigte Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen zur Quantifizierung der nutzenbewertungsrelevanten Population im Anwendungsgebiet

Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen	Berücksichtigte Diagnosen nach ICD-10, Therapien nach ATC-Klassifikation sowie Leistungen gemäß EBM und OPS
Risikofaktoren	
Krebserkrankung unter	Mindestens einer der ICD-10 Codes: C00-C97, D46, D47.1, D47.4 in

Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen	Berücksichtigte Diagnosen nach ICD-10, Therapien nach ATC-Klassifikation sowie Leistungen gemäß EBM und OPS
immunsuppressiver/onkologischer Therapie	Verbindung mit mindestens einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • ICD-10 Z94.80, Z94.81, D90 • ATC-22 L01 (ohne L01CH, L01CP), L04AA, L04AB, L04AC, L04AD, L04AX • OPS-22 8-52, 8-53, 8-541 bis 8-547, 8-549 • EBM 17372, 25214, 25310, 25321, 25324, 25325, 25326, 25327, 25328, 25330 bis 25336
Autoimmunerkrankung unter immunsuppressiver Therapie	Mindestens einer der ICD-10 Codes: M05, M06, M30, M31.3, M31.5, M31.7, M32, M33, M34, M35.2, D86, L40.0, G35, L10.0, N00.0 bis N00.7, N01.0 bis N01.7, N02.0 bis N02.7, N03.0 bis N03.7, N04.0 bis N04.7, N06.0 bis N06.7, N07.0 bis N07.7, K75.4 in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • ATC-22 L04AA, L04AB, L04AC, L04AD, L04AX, L01FA01, L01FA02, L01FA03
Organtransplantation	Mindestens einer der ICD-10 Codes: Z94.0 bis Z94.4, Z94.88 und/oder Verwendung von Rapamycin (mTOR) und/oder Calcineurin-Inhibitoren: ATC L01EG und/oder L04AD
Primäre und/oder sekundäre Immundefekte	Mindestens einer der ICD-10 Codes D80 bis D84
Chronische Nierenerkrankung mit Erfordernis einer chronischen Dialyse	Mindestens einer der ICD-10 Codes N18.4, N18.5 in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • ICD-10 Z49 • EBM 13602, 13610, 13611, 04562, 04564, 40828, 40815, 40823, 40824, 40817, 40818, 40819, 40826, 40827
HIV-Infektion mit CD4+-T-Zellen < 200 /µl	ICD-10 Diagnose U61.3!
Leberfibrose und/oder Leberzirrhose	Mindestens einer der ICD-10 Codes K74, K70.3, K70.41, K70.42, K71.7, K72.1
Quellen: (95, 97, 98) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Ergebnisse

Nach Einschränkung der Versicherten mit hinreichender Beobachtungszeit und Mindestalter von 12 Jahren (Einschlusskriterien 1-2) verblieben 2.728.212 Versicherte von denen 77.877 als Risikopatienten gemäß aller Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert werden konnten (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Patient:innen mit erhöhtem Risiko für ein serologisches COVID-19-Impfversagen in der GKV-Routinedatenanalyse

Schritt	Beschreibung	Anzahl der Patient:innen
0	Versicherte in der WIG2-Datenbank in der Beobachtungsperiode von 01.01.2021 bis 31.12.2021	3.227.677
1	Versicherte in der WIG2-Datenbank, die vom 01.01.2021 bis 31.12.2021 durchgehend versichert waren oder verstarben	3.013.000
2	Versicherte in der WIG2-Datenbank ab 12 Jahren, die vom 01.01.2021 bis 31.12.2021 durchgehend versichert waren oder verstarben	2.728.212
3	Versicherte in der WIG2-Datenbank ab 12 Jahren, die vom 01.01.2021 bis 31.12.2021 durchgehend versichert waren oder verstarben und ein erhöhtes Risiko für ein serologisches COVID-19-Impfversagen besaßen (siehe Tabelle 3-4)	77.877
4	Versicherte in der WIG2-Datenbank ab 12 Jahren, die vom 01.01.2021 bis 31.12.2021 durchgehend versichert waren oder verstarben und ein erhöhtes Risiko für ein serologisches COVID-19-Impfversagen besaßen, extrapoliert auf die gesamte GKV-Population in Deutschland	1.846.763
Quelle: (95)		

Auf Basis der ermittelten Prävalenzen im Rahmen der Routinedatenanalyse ergibt sich nach Extrapolation auf die gesamte GKV-Population in Deutschland unter Einbezug der KM-6 Statistik, eine Anzahl von **1.846.763 GKV-versicherten Patient:innen ab 12 Jahren**, die Risikofaktoren für ein serologisches Impfversagen bezüglich einer Schutzimpfung gegen das SARS-CoV-2 aufweisen (93) (siehe Tabelle 3-6). Es traten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf. So waren etwa 48% der Patient:innen mit Risikofaktoren innerhalb der eingeschlossenen Studienpopulation weiblichen und etwa 52% männlichen Geschlechts.

Tabelle 3-6: Anzahl gesetzlich versicherter Patient:innen ab 12 Jahren mit mindestens einem Risikofaktor für ein serologisches Impfversagen gegenüber SARS-CoV-2 anhand der WIG2-Routinedatenanalyse

Patient:innen-population	Anzahl Patient:innen mit Risikofaktor(en) in WIG2-Datenbank	Anzahl Patient:innen mit Risikofaktor(en) in WIG2-Datenbank extrapoliert auf die gesamte GKV-Population
Gesamt	77.877	1.846.763
Anzahl Patient:innen nach zugrundeliegender Erkrankung bzw. immunsuppressiver Therapie		
Aktuell behandelte Krebserkrankungen	31.760	756.441
Solide Tumore	26.381	629.172
Hämatookologische Erkrankungen	5.379	127.269
Autoimmunerkrankungen unter immunsuppressiver Therapie	18.624	444.731
Organtransplantationen	3.830	87.224
Primäre und/oder sekundäre Immundefekte	10.855	265.397
Chronischen Nierenerkrankungen mit Dialysepflicht	5.231	122.320
HIV-Infektion mit CD4+-T-Zellen < 200 /µl	254	5.407
Leberfibrose und/oder Leberzirrhose	14.395	329.876
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (93, 95)		

Quantifizierung der Patient:innen mit Risikofaktoren für ein serologisches COVID-19-Impfversagen ohne Serokonversion

Das Vorliegen von Risikofaktoren für ein Nichtansprechen der SARS-CoV-2-Schutzimpfung führt nicht immer zwangsläufig zu einem tatsächlich unzureichenden Titer an Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 (99). Der Anteil an Patient:innen mit Serokonversion, d. h. der Anteil an Patient:innen, die nach erfolgter Schutzimpfung erregerspezifische Antikörper gegen das SARS-CoV-2 ausbilden, scheint dabei in Abhängigkeit der jeweiligen Risikofaktoren zu variieren (99).

Zu den Anteilen an Patient:innen mit Serokonversion, die sich aus dem Vorliegen der jeweiligen Risikofaktoren ergeben, liegt Evidenz aus der Literatur vor. Sollten für einzelne Patient:innengruppen zum derzeitigen Stand keine Daten vorliegen, werden entsprechende Annahmen getroffen. Die zur Quantifizierung der nutzenbewertungsrelevanten Population

herangezogenen Anteile an Patient:innen mit bzw. ohne Serokonversion sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Zur Ableitung des Anteils an Patient:innen ohne Serokonversion wurde eine Gewichtung der erkrankungsspezifischen Anteile anhand der extrapolierten Patient:innenzahlen aus der WIG2-Analyse vorgenommen (93).

Tabelle 3-7: Anteil Patient:innen mit bzw. ohne Serokonversion nach mindestens drei Impfungen gegen das SARS-CoV-2

Patient:innengruppe	Mittlere Serokonversionsrate nach zwei Impfungen (niedrigste/höchste Serokonversionsrate)	Serokonversionsrate nach drei Impfungen	Quellen	Anteil Patient:innen ohne Serokonversion nach mind. drei Impfungen gegen das SARS-CoV-2
Aktuell behandelte Krebserkrankungen (solide Tumore)	87,00% (80,00-94,00%)	92,00%	(99-103)	1,04%
Aktuell behandelte Hämatonkologische Krebserkrankungen	49,00% (9,70-88,00%)	50,00%	(104-107)	25,58%
Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen unter immunsuppressiver Therapie	50% (40,00-60,00%)	42,80%	(108-110)	28,60%
Patient:innen unter mTOR und Calcineurin-inhibitoren (inkl. Organtransplantierte)	42,30% (2,50-82,00%)	40,00%	(111-114)	34,65%
Patient:innen mit primärer und/oder sekundärer Immundefizienz	82,00% (69,00-95,00%)	60,00% ^a	(115, 116)	7,20%
Patient:innen mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz	83,00% (70,00-96,00%)	46,00%	(113, 117)	9,18%
Leberfibrose und/oder - Leberzirrhose	96,00% ^a (96,00-96,00%)	70,00% ^a	(118, 119)	1,20%
HIV-Infektion mit CD4+ T-Zellen <200/µl	25,00% ^a (20,00-30,00%)	10,00% ^a	(120)	67,50%

Patient:innengruppe	Mittlere Sero-konversionsrate nach zwei Impfungen (niedrigste/höchste Serokonversionsrate)	Sero-konversionsrate nach drei Impfungen	Quellen	Anteil Patient:innen ohne Serokonversion nach mind. drei Impfungen gegen das SARS-CoV-2
Anteil Patient:innen ohne Serokonversion über alle Risikofaktoren (populationsgewichtet) ^b				11,66%
<p>a: Annahme basierend auf klinischer Einschätzung</p> <p>b: Zur Herleitung dieses Anteils erfolgt zunächst die Berechnung der Anzahl der Patient:innen ohne Serokonversion nach drei Impfungen separat für jede Risikogruppe (Anzahl Patient:innen für jede Risikogruppe aus WIG2-Analyse multipliziert mit 1 – zugehöriger mittlerer Serokonversionsrate nach 2 Impfungen, multipliziert mit 1 – zugehöriger Serokonversionsrate nach drei Impfungen) und wird anschließend summiert. Danach wird diese Zahl durch die summierte Anzahl der Patient:innen aller Risikogruppen (basierend auf der WIG2-Analyse) dividiert. Dadurch ergibt sich der Anteil Patient:innen ohne Serokonversion nach drei Impfungen über alle Risikofaktoren, gewichtet nach der Populationsgröße der einzelnen Risikofaktoren.</p> <p>Quelle: (93)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Über alle Risikofaktoren ergibt sich ein populationsgewichteter Anteil von 11,66% an Patient:innen, die nach mindestens drei Impfstoffdosen gegen das SARS-CoV-2 keine entsprechenden erregerspezifischen Antikörper ausgebildet haben, d. h. keine Serokonversion haben (Tabelle 3-7) (93).

Übertragen auf 1.846.763 GKV-versicherte Patient:innen ab 12 Jahren mit Risikofaktor(en) für ein serologisches Impfversagen ergeben sich daraus **215.264 Patient:innen in der nutzenbewertungsrelevanten Population**. Um potenziellen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird eine Spanne von +/-10% angesetzt. Somit ergeben sich 193.738 bis 236.791 Patient:innen in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	215.264 (193.738-236.791) ^b
<p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ausgesetzt sind (35).</p> <p>b: Zur Darstellung der Unsicherheit wird eine Spanne von +/-10% der Zielpopulation herangezogen.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4A hergeleitet.

Der Zusatznutzen bezieht sich auf die gesamte in Abschnitt 3.2.3 dargestellte nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurden die aktuellen Leitlinien zur SARS-CoV-2-Infektion und deren klinischen Manifestationen herangezogen. Des Weiteren wurde auf Quellen zurückgegriffen, die in den Leitlinien Erwähnung finden. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur allgemeinen Beschreibung der Epidemiologie der COVID-19-Erkrankung wurde auf Daten des RKI zurückgegriffen (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html). Zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde eine GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt. Zu weiteren relevanten Parametern, wie beispielsweise klinischen Eigenschaften unterschiedlicher Virusvarianten oder Risikofaktoren auf ein serologisches Impfvorsagen und Serokonversionsraten, wurde darüber hinaus eine orientierende Recherche durchgeführt. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292.
2. Payne S. Family Coronaviridae. *Viruses.* 2017;149-58.
3. 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.
4. 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.
5. Tong TR. Therapies for coronaviruses. Part 2: Inhibitors of intracellular life cycle. *Expert Opin Ther Pat.* 2009;19(4):415-31.
6. Tong TR. Therapies for coronaviruses. Part I of II - viral entry inhibitors. *Expert Opin Ther Pat.* 2009;19(3):357-67.
7. 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).

8. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.
9. 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.
10. 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]
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, Stand: 28. Oktober 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/43_21.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
16. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, Stand: 22. Oktober 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-12.pdf. [Zugriff am: 04.04.2023]
17. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020. Verfügbar unter: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/89980/cdc_89980_DS1.pdf?download-document-submit=Download. [Zugriff am: 15.09.2022]
18. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Stand: 02. September 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://covid19.who.int/>. [Zugriff am: 02.09.2022]
19. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - Stand 24.02.2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Feb_2023/2023-02-24-de.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.02.2023]
20. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 06.01.2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-01-06.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
21. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 10. Januar 2022. Verfügbar unter:

- https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jan_2022/2022-01-10-de.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.04.2023]
22. Robert-Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 Stand: 26.11.2021 - Manifestationsindex. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=A84E3DF14A378D38568D5F0096C807BF.internet071?nn=13490888#doc13776792bodyText6. [Zugriff am: 15.09.2022]
 23. World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants. Stand: August 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. [Zugriff am: 02.09.2022]
 24. European Centre for Disease Prevention and Control E. Communicable Disease Threats Report (Stand: 7 January 2020). 2022. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-8-jan-2022.pdf>. [Zugriff am: 15.09.2022]
 25. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), (Stand: 21.07.2022). 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-07-21.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 19.01.2023]
 26. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), (Stand: 13.04.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2023-04-13.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 14.04.2023]
 27. Ito K, Piantham C, Nishiura H. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark. *Journal of medical virology*. 2022;94(5):2265-8.
 28. Nishiura H, Ito K, Anzai A, Kobayashi T, Piantham C, Rodríguez-Morales AJ. Relative Reproduction Number of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Compared with Delta Variant in South Africa. *Journal of clinical medicine*. 2021;11(1):30.
 29. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. *medRxiv*. 2021:2021.12.27.21268278.
 30. Veneti L, Bøås H, Bråthen Kristoffersen A, Stålcrautz J, Bragstad K, Hungnes O, et al. Reduced risk of hospitalisation among reported COVID-19 cases infected with the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant compared with the Delta variant, Norway, December 2021 to January 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(4):2200077.
 31. Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, Stegger M, Legarth R, Møller CH, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022.
 32. Robert-Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 02. Februar 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html?nn=13490888. [Zugriff am: 27.02.2023]
 33. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), (Stand: 30.06.2022). 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/

- [Wochenbericht/Wochenbericht_2022-06-30.pdf?__blob=publicationFile](#). [Zugriff am: 15.09.2022]
34. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.02.2023]
 35. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) vom 5. April 2023. Verfügbar unter: https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/96/regelungstext.pdf?__blob=publicationFile&v=2. [Zugriff am: 12.04.2023]
 36. Bundesministerium für Gesundheit. Wie ist der Fortschritt der COVID-19-Impfung? Aktueller Impfstatus (Stand: 04.02.2023). 2023. Verfügbar unter: <https://impfdashboard.de/>. [Zugriff am: 06.02.2023]
 37. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(26):14857-63.
 38. Kaye AD, Cornett EM, Brondeel KC, Lerner ZI, Knight HE, Erwin A, et al. Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35(3):269-92.
 39. Robert-Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. (Stand: 26.11.2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=E5C0C0DE398A059107466B5B7B61D2F8.internet061?nn=13490888. [Zugriff am: 09.09.2022]
 40. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (Stand: 12. September 2022). 2022. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf. [Zugriff am: 15.09.2022]
 41. Liu L, Li Y, Nielsen PV, Wei J, Jensen RL. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air*. 2017;27(2):452-62.
 42. Cheng Y, Ma N, Witt C, Rapp S, Wild PS, Andrae MO, et al. Face masks effectively limit the probability of SARS-CoV-2 transmission. *Science*. 2021.
 43. Lelieveld J, Helleis F, Borrmann S, Cheng Y, Drewnick F, Haug G, et al. Model Calculations of Aerosol Transmission and Infection Risk of COVID-19 in Indoor Environments. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21).
 44. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19 living guideline. (Stand: 23 June 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1437469/retrieve>. [Zugriff am: 02.09.2022]
 45. McAloon C, Collins A, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039652.
 46. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(34):e2109229118.

47. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5.
48. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dorner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science.* 2020;368(6491).
49. Robert-Koch-Institut. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. Stand: 1. September 2022. 2022. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html. [Zugriff am: 15.09.2022]
50. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1):14.
51. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-7.
52. Robert-Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. (Stand: 08.02.2023). 2023. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 04.04.2023]
53. Robert-Koch-Institut. Welche Rolle spielt ein mögliches Hyperinflammationssyndrom bei einer schweren COVID-19-Infektion und können hieraus Konsequenzen für die Therapie gezogen werden? (Stand: 27. Juli 2020). 2020. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Hyperinflammationssyndrom.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
54. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-61.
55. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):3-11.
56. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(7):821-31.
57. Robert-Koch-Institut. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES GEMEINSAM GETRAGEN VON RKI UND DESTATIS Journal of Health Monitoring, Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. 2021. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S2_2021_Risikogruppen_COVID_19.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
58. Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ sowie wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaften STAKOB und AWMF. Antivirale Arzneimittel zur Therapie von COVID-19 (Behandlung von nicht-hospitalisierten Patient*innen mit COVID-19 und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf) (9. Februar 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-arzneimittel-20220209.pdf>. [Zugriff am: 15.09.2022]

59. Barletta WA. Risk Factors of SARS-CoV-2 Infection: Global Epidemiological Study. *JMIRx Med.* 2021;2(3):e28843.
60. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 2021;11(1):e044640.
61. Lithander FE, Neumann S, Tenison E, Lloyd K, Welsh TJ, Rodrigues JCL, et al. COVID-19 in older people: a rapid clinical review. *Age Ageing.* 2020;49(4):501-15.
62. Adams SH, Park MJ, Schaub JP, Brindis CD, Irwin CE, Jr. Medical Vulnerability of Young Adults to Severe COVID-19 Illness-Data From the National Health Interview Survey. *J Adolesc Health.* 2020;67(3):362-8.
63. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020;21(11):e13128.
64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. (Stand: 01.03.2022). 2022. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>. [Zugriff am: 09.05.2022]
65. World Health Organization (WHO). Expanding our understanding of post COVID-19 condition: report of a WHO webinar. (Stand: 9 Februar 2021). 2021. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025035>. [Zugriff am: 11.05.2022]
66. Ruggiero V, Aquino RP, Del Gaudio P, Campiglia P, Russo P. Post-COVID Syndrome: The Research Progress in the Treatment of Pulmonary sequelae after COVID-19 Infection. *Pharmaceutics.* 2022;14(6).
67. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: März 2023.
68. Robert-Koch-Institut. DIVI Intensivregister - Tagesreport, Stand 26.02.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.intensivregister.de/#/aktuelle-lage/downloads>. [Zugriff am: 27.02.2023]
69. Di Fusco M, Moran MM, Cane A, Curcio D, Khan F, Malhotra D, et al. Evaluation of COVID-19 vaccine breakthrough infections among immunocompromised patients fully vaccinated with BNT162b2. *Journal of Medical Economics.* 2021;24(1):1248-60.
70. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(11):1652-7.
71. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S1-Leitlinie SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe. 2022. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-002l_S1_SARS-CoV-2_Prae-Expositionsprophylaxe_2022-05_01.pdf. [Zugriff am: 15.09.2022]
72. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 25.05.2022). 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/21_22.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 30.05.2022]
73. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2).
74. Roche Registration GmbH. Fachinformation Ronapreve 300® mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: März 2022.

75. 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.
76. Robert-Koch-Institut. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante (Stand 04.01.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.04.2023]
77. 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.
78. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nature Medicine.* 2022;28(6):1297-302.
79. 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.
80. Touret F, Baronti C, Pastorino B, Villarroel 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Robert-Koch-Institut. Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2) - Referenzdefinition. 2020. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Falldefinition.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
87. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - (Stand 22.12.2020). 2020. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Dez_2020/2020-12-22-de.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
88. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - (Stand 26.04.2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Apr_2021/2021-04-26-de.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
89. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - (Stand 09.12.2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/

- Wochenbericht/Wochenbericht_2021-12-09.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
90. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), (Stand: 24.03.2022). 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-24.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
91. Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19. 2019. Verfügbar unter: <https://influenza.rki.de/saisonberichte/2018.pdf>. [Zugriff am: 15.05.2022]
92. Robert-Koch-Institut. Tabelle Anzahl und Anteile von VOC und VOI in Deutschland, (Stand: 06.04.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/VOC_VOI_Tabelle.html. [Zugriff am: 13.04.2023]
93. AstraZeneca AB. Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet - Präexpositionsprophylaxe. 2023.
94. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF22 Bund. Stand: Juni 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf. [Zugriff
95. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG2). Studienbericht: Ermittlung der Anzahl an gesetzlich versicherten Patienten mit erhöhtem Risiko für ein inadäquates Ansprechen auf COVID-19-Impfungen in Deutschland (Daten von 2021)2023.
96. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte – Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres). 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2021.xlsx. [Zugriff am: 21.04.2023]
97. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung: Personen mit Immundefizienz - Koadministration mit Totimpfstoffen (Stand: 30.09.2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/39_21.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.01.2023]
98. Shafrir A, Amer J, Hakimian D, Milgrom Y, Massarwa M, Hazou W, et al. Advanced Liver Fibrosis Correlates With Impaired Efficacy of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Medical Employees. *Hepatol Commun*. 2022;6(6):1278-88.
99. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 30.09.2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/39_21.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.04.2023]
100. Shroff RT, Chalasani P, Wei R, Pennington D, Quirk G, Schoenle MV, et al. Immune responses to two and three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in adults with solid tumors. *Nature Medicine*. 2021;27(11):2002-11.
101. Fendler A, Shepherd STC, Au L, Wilkinson KA, Wu M, Schmitt AM, et al. Immune responses following third COVID-19 vaccination are reduced in patients with

- hematological malignancies compared to patients with solid cancer. *Cancer Cell*. 2022;40(2):114-6.
102. Cancernetwork. Adequate Antibody Responses Reported After COVID-19 mRNA-1273 Vaccination During Chemotherapy/Immunotherapy Treatment for Solid Tumors 2022. Verfügbar unter: <https://www.cancernetwork.com/view/adequate-antibody-responses-reported-after-covid-19-mrna-1273-vaccination-during-chemotherapy-immunotherapy-treatment-for-solid-tumors>. [Zugriff am: 27.04.2023]
103. Luangdilok S, Wanchaijiraboon P, Pakvisal N, Susiriwatananont T, Zungsontiporn N, Sriuranpong V, et al. Immunogenicity after a Third COVID-19 mRNA Booster in Solid Cancer Patients Who Previously Received the Primary Heterologous CoronaVac/ChAdOx1 Vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(10).
104. Ghione P, Gu JJ, Attwood K, Torka P, Goel S, Sundaram S, et al. Impaired humoral responses to COVID-19 vaccination in patients with lymphoma receiving B-cell-directed therapies. *Blood*. 2021;138(9):811-4.
105. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):765-78.
106. Ligumsky H, Safadi E, Etan T, Vaknin N, Waller M, Croll A, et al. Immunogenicity and Safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine Among Actively Treated Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(2):203-9.
107. Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW, Johnson PW, DeGennaro LJ, Nichols GL. Anti-spike antibody response to SARS-CoV-2 booster vaccination in patients with B cell-derived hematologic malignancies. *Cancer Cell*. 2021;39(10):1297-9.
108. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1330-8.
109. Schmiedeberg K, Vuilleumier N, Pagano S, Albrich WC, Ludewig B, Kempis JV, et al. Efficacy and tolerability of a third dose of an mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatoid arthritis with absent or minimal serological response to two previous doses. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e11-e3.
110. Bitoun S, Avouac J, Henry J, Ghossan R, Al Tabaa O, Belkhir R, et al. Very low rate of humoral response after a third COVID-19 vaccine dose in patients with autoimmune diseases treated with rituximab and non-responders to two doses. *RMD Open*. 2022;8(1).
111. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U, Szelinski F, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol*. 2021;6(60).
112. Schrezenmeier E, Bergfeld L, Hillus D, Lippert JD, Weber U, Tober-Lau P, et al. Immunogenicity of COVID-19 Tozinameran Vaccination in Patients on Chronic Dialysis. *Front Immunol*. 2021;12:690698.
113. Stumpf J, Siepmann T, Lindner T, Karger C, Schwöbel J, Anders L, et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2021;9.
114. [rme/aerzteblatt.de](https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/114000/COVID-19-Organtransplantierte-auch-nach-2-Impfdosis-nicht-sicher-geschuetzt). COVID-19: Organtransplantierte auch nach 2. Impfdosis nicht sicher geschützt. 2021. Verfügbar unter:

- <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/123704/COVID-19-Organtransplantierte-auch-nach-2-Impfdosis-nicht-sicher-geschuetzt>. [Zugriff am: 13.04.2023]
115. Hagin D, Freund T, Navon M, Halperin T, Adir D, Marom R, et al. Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;148(3):739-49.
 116. Amodio D, Ruggiero A, Sgrulletti M, Pighi C, Cotugno N, Medri C, et al. Humoral and Cellular Response Following Vaccination With the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients Affected by Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2021;12:727850.
 117. Longlune N, Nogier MB, Miedougé M, Gabilan C, Cartou C, Seigneuric B, et al. High immunogenicity of a messenger RNA-based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1704-9.
 118. Giambra V, Piazzolla AV, Cocomazzi G, Squillante MM, De Santis E, Totti B, et al. Effectiveness of Booster Dose of Anti SARS-CoV-2 BNT162b2 in Cirrhosis: Longitudinal Evaluation of Humoral and Cellular Response. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(8).
 119. Chauhan M, Nzeako I, Li F, Thuluvath PJ. Antibody response after a booster dose of SARS-CoV-2 vaccine in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. *Ann Hepatol*. 2022;27(4):100702.
 120. Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM, Davies MA, Sued O, Marcos MA, et al. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *Lancet HIV*. 2021;8(5):e294-e305.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patienten **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patienten pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht	Einmalige Gabe von 300 mg Tixagevimab/ Cilgavimab (angewendet als zwei separate aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab)	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Beobachtendes Abwarten	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Fachinformation ist die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®) nur zur i. m. Anwendung bestimmt (1).

Tixagevimab und Cilgavimab sollten als separate aufeinanderfolgende i. m. Injektionen an verschiedenen Injektionsstellen angewendet werden, vorzugsweise eine Injektion in jeden Gesäßmuskel.

Im Zuge des Beratungsgesprächs beim G-BA am 09.09.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-164) wurde seitens der Geschäftsstelle die Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ als zVT zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 durch das SARS-CoV-2-Virus festgelegt ((2))

(siehe Abschnitt 3.1.2). Tixagevimab/Cilgavimab ist das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel zur passiven Immunisierung bzw. PrEP gegen COVID-19. Zwar ist die monoklonale Antikörperkombination Casirivimab und Imdevimab im Anwendungsgebiet zugelassen (Ronapreve[®], Roche Pharma AG, Zulassung am 12.11.2021) (3)), jedoch ist sie nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und besitzt keine ausreichende Wirksamkeit gegen die derzeit vorherrschende Omikron-Variante und deren Sublinien (4-8). Die STIKO empfiehlt aktuell ergänzend zur COVID-19-Impfung eine SARS-CoV-2-PrEP mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab in begründeten Einzelfällen in Betracht zu ziehen (9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patienten pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patienten pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patienten pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD [®])	Präexpositions- prophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht	Einmalige Gabe von 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab (angewendet als zwei separate aufeinander- folgende i. m. Injektionen von je 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Beobachtendes Abwarten	Präexpositions- prophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patienten für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patienten (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patienten (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht	1	1 Umkarton Tixagevimab/Cilgavimab à: <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg Tixagevimab (100 mg/ml) • 150 mg Cilgavimab (100 mg/ml) 	300 mg Tixagevimab/Cilgavimab: <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg Tixagevimab (100 mg/ml) • 150 mg Cilgavimab (100 mg/ml)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Beobachtendes Abwarten	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht	Patientenindividuell unterschiedlich		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jeder EVUSHELD®-Umkarton enthält zwei Durchstechflaschen mit 150 mg Tixagevimab in 1,5 ml (100 mg/ml) und 150 mg Cilgavimab in 1,5 ml (100 mg/ml).

Die empfohlene Dosierung der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zur PrEP bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg) beträgt 300 mg angewendet als zwei separate aufeinanderfolgende Injektionen von je 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab (1). Somit wird pro Gabe der Inhalt eines Umkartons verabreicht.

Für die zVT „beobachtendes Abwarten“ fällt der Jahresverbrauch patientenindividuell unterschiedlich aus.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	2.496,76 €	2.255,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-12 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19% Mehrwertsteuer [MwSt]) zu den patient:innen- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.04.2023. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 SGB V von 2,00 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a/1b SGB V von 12 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patienten erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patienten pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Beobachtendes Abwarten	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die	Patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patienten pro Jahr
	den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a			
<p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ausgesetzt sind (10).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Dossievorlage sollen in den Kosten für zusätzliche Leistungen nur die Leistungen aufgeführt werden, die zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT regelhaft unterschiedlich sind. Analog zum Vorgehen des G-BA werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen inkl. Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sofern klinisch angezeigt) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht abgebildet.

Es bestehen keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Folglich fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patienten sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patienten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patienten pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Keine	0,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Keine	0,00 €
<p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ausgesetzt sind (10).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patienten pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patienten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patienten pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patienten pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patienten in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	2.255,96 €	Keine	Keine	2.255,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patienten pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patienten pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patienten in Euro
<p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ausgesetzt sind (10).</p> <p>Quelle: (11)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen

Es bestehen keine Kontraindikationen, die über die in der Fachinformation der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®) genannten Gegenanzeigen hinausgehen (siehe auch Abschnitt 3.4.1) (1).

Insgesamt ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen.

Therapieabbrüche

Für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die den Kriterien der Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf PrEP gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) entsprechen, existieren zum einen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab im Versorgungsalltag, zum anderen sind in dieser Population in der Zulassungsstudie keine Abbrüche der Studie wegen unerwünschter Ereignisse beobachtet worden (siehe Modul 4A), die man zur Approximation heranziehen könnte.

Somit ist eine Quantifizierung von Therapieabbrüchen nicht möglich.

Patient:innenpräferenzen

Es liegen keine Daten zu Patient:innenpräferenzen im betrachteten Anwendungsgebiet vor. Datenbasierte Aussagen hierzu können daher nicht getroffen werden.

Versorgungsbereich

Die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab ist zugelassen zur PrEP einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Dabei ist der primäre Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Versorgungsalltag bei den Patient:innen im Anwendungsgebiet zu erwarten, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1) (9, 10, 12). Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie für Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ausgesetzt sind (10).

Tixagevimab/Cilgavimab ist das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel zur passiven Immunisierung bzw. PrEP gegen COVID-19. Zwar ist die monoklonale Antikörperkombination Casirivimab und Imdevimab im Anwendungsgebiet zugelassen (Ronapreve[®], Roche Pharma AG, Zulassung am 12.11.2021, (3)), jedoch ist sie nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und besitzt keine ausreichende Wirksamkeit gegen die derzeit vorherrschende Omikron-Variante und deren Sublinien (4-8). Die STIKO empfiehlt aktuell ergänzend zur COVID-19-Impfung eine SARS-CoV-2-PrEP mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab in begründeten Einzelfällen in Betracht zu ziehen (9).

Insgesamt sind die Versorgungsanteile von Tixagevimab/Cilgavimab von vielfältigen, besonders dynamischen Faktoren abhängig, wie z. B. die Entstehung, biologischen Eigenschaften, Infektiosität und Dominanz der aktuellen und künftigen SARS-CoV-2-Varianten, der Immunitätsstatus der Patient:innen im Anwendungsgebiet (gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung) durch aktive Immunisierung und vorangegangene Infektionen bzw. COVID-19-Erkrankungen oder das Vorhandensein weiterer wirksamer Arzneimittel zur PrEP gegen COVID-19. Aufgrund der besonderen Dynamik der COVID-19-Situation lassen sich keine verlässlichen Aussagen zu aktuellen und künftigen Versorgungsanteilen im Anwendungsgebiet treffen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da sich aufgrund der besonders dynamischen COVID-19-Situation keine verlässlichen Aussagen zu aktuellen und künftigen Versorgungsanteilen treffen lassen, können keine

verlässlichen Aussagen zu möglichen Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieses Medikaments wurden der aktuell gültigen Fachinformation entnommen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe-Einträge (Stand 01.04.2023) sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste im Abschnitt 3.3.8 aufgelistet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-164. Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexposition prophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung. 2022.

3. Roche Registration GmbH. Fachinformation Ronapreve 300[®] mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: März 2022.
4. 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.
5. Robert-Koch-Institut. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante (Stand 04.01.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.04.2023]
6. 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.
7. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nature Medicine.* 2022;28(6):1297-302.
8. 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.
9. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.02.2023]
10. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) vom 5. April 2023. Verfügbar unter: https://www.recht.bund.de/bgb1/1/2023/96/regelungstext.pdf?__blob=publicationFile&v=2. [Zugriff am: 12.04.2023]
11. AstraZeneca AB. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2023.
12. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung Stand: 25.05.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/21_22.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 30.05.2022]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind die Fach- und Gebrauchsinformation in ihrer Gesamtheit von Bedeutung. Die Gebrauchsinformation basiert auf der Fachinformation und ist in Bezug auf die Anwendungshinweise als inhaltsidentisch anzusehen.

Die Fachinformation von EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung (1) nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung im Rahmen der Indikation Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht:

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, möglich ist. Personen sollten nach der Anwendung gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab, angewendet als zwei separate aufeinanderfolgende i. m. Injektionen (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosis

Indikation	EVUSHELD-Dosis Tixagevimab + Cilgavimab	Antikörperdosis	Anzahl benötigter Durchstechflaschen ^a	Entnahmenvolumen der Durchstechflasche
Präexpositions- prophylaxe	150 mg + 150 mg (1 Packung EVUSHELD)	Tixagevimab 150 mg	1 Durchstechflasche (dunkelgrauer Verschluss)	1,5 ml
		Cilgavimab 150 mg	1 Durchstechflasche (weißer Verschluss)	1,5 ml

a: Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme von 150 mg (1,5 ml) zu ermöglichen.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patient:innen*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVUSHELD bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

EVUSHELD ist nur zur intramuskulären (i. m.) Anwendung bestimmt.

Tixagevimab und Cilgavimab müssen als separate aufeinanderfolgende i. m. Injektionen an verschiedenen Injektionsstellen in zwei verschiedene Muskeln verabreicht werden, vorzugsweise in die Gesäßmuskeln.

Jeder Umkarton enthält zwei Durchstechflaschen:

- Tixagevimab-Injektionslösung (dunkelgrauer Verschluss);
- Cilgavimab-Injektionslösung (weißer Verschluss).

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Rückverfolgbarkeit***

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

Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden mit monoklonalen Antikörpern beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine Behandlung mit geeigneten Arzneimitteln und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten.

Kardiovaskuläre und/oder thromboembolische Ereignisse

In der PROVENT-Studie traten bei Teilnehmern im EVUSHELD-Arm mehr schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse auf im Vergleich zu denen im Placebo-Arm (0,7% gegenüber 0,3%), insbesondere koronare Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt). Ein geringeres Ungleichgewicht wurde bei schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen (0,5% gegenüber 0,2%) beobachtet. Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte kardiovaskuläre Risikofaktoren und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese, die das Auftreten solcher Ereignisse erklären könnten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen EVUSHELD und diesen Ereignissen wurde nicht festgestellt.

Die Risiken und der Nutzen sollten vor Beginn der Behandlung mit EVUSHELD bei Personen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre oder thromboembolische Ereignisse abgewogen werden. Die Patient:innen sollten auf Anzeichen oder Symptome hingewiesen werden, die auf ein kardiovaskuläres Ereignis hindeuten (insbesondere Brustschmerzen, Dyspnoe, Unwohlsein, Benommenheit oder Ohnmacht) und sollten sich unverzüglich an einen Arzt wenden, wenn solche Symptome auftreten.

Klinisch signifikante Blutgerinnungsstörungen

Wie alle i. m. Injektionen sollte EVUSHELD bei Patienten mit Thrombozytopenie oder einer anderen Gerinnungsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Antivirale Resistenz

Die klinischen Studien mit EVUSHELD wurden durchgeführt, als Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Varianten dominierend waren. Die Wirksamkeit von Tixagevimab und Cilgavimab gegen einige zirkulierende SARS-CoV-2 Varianten mit verminderter in-vitro-Empfindlichkeit ist ungewiss (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Basierend auf klinischen Daten von PROVENT, wird die Schutzdauer nach Anwendung einer EVUSHELD-Einzeldosis (150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab) auf mindestens 6 Monate geschätzt. Aufgrund der beobachteten Abnahme der in-vitro Neutralisationsaktivität gegen die Omikron-Subvarianten BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 und BA.5 ist die Schutzdauer von EVUSHELD für diese Subvarianten derzeit nicht bekannt.

COVID-19-Impfstoffe

Eine Präexpositionsprophylaxe mit EVUSHELD ist kein Ersatz für eine Impfung bei Personen, für die eine COVID-19-Impfung empfohlen wird.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)***Pharmakokinetische Wechselwirkungen***

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es wird nicht erwartet, dass EVUSHELD durch Leberenzyme metabolisiert oder über die Nieren ausgeschieden wird. Tixagevimab und Cilgavimab werden nicht renal ausgeschieden oder durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) metabolisiert; daher sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die über die Nieren ausgeschieden werden oder die Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind, unwahrscheinlich.

Basierend auf einer pharmakokinetischen (PK)-Modellierung hatte eine COVID-19-Impfung nach Anwendung von EVUSHELD keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von EVUSHELD.

Basierend auf der PK-Modellierung hatte ein immungeschwächter Zustand keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von EVUSHELD.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Schwangerschaft***

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tixagevimab und Cilgavimab bei Schwangeren vor.

Mit Tixagevimab und Cilgavimab wurden keine präklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). In Gewebekreuzreaktivitätsstudien mit Tixagevimab und Cilgavimab unter Verwendung von humanem fötalem Gewebe wurde keine klinisch bedenkliche Bindung festgestellt. Humane Immunglobulin-G1-(IgG1)Antikörper passieren bekanntermaßen die Plazenta. Deshalb haben Tixagevimab und Cilgavimab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Der potenzielle Behandlungsnutzen oder das Risiko eines plazentaren Übergangs von Tixagevimab und Cilgavimab auf den sich entwickelnden Fötus ist nicht bekannt.

EVUSHELD sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tixagevimab und Cilgavimab in die Muttermilch übergehen. Es ist jedoch bekannt, dass maternales IgG während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergeht.

Da Tixagevimab und Cilgavimab direkt auf das Spike-Protein von SARS-CoV-2 abzielen und angesichts der geringen systemischen Resorption nach oraler Einnahme von Antikörpern, kann die Anwendung von EVUSHELD während der Stillzeit erwogen werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Tixagevimab und Cilgavimab auf die menschliche Fertilität vor. Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in den Tierstudien nicht untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

EVUSHELD hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

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%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 3-18 sind nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit ^a
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ^b	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Injektionsbedingte Reaktion ^c	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktionen an der Injektionsstelle ^d	Häufig
^a Die Häufigkeiten basieren auf der Exposition gegenüber 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab aus den gepoolten Daten der Studien zur Prophylaxe. ^b Einschließlich der bevorzugte Begriffe Hautausschlag und Urtikaria. ^c Zur Beschreibung der unter dem bevorzugten Begriff Injektionsbedingte Reaktion berichteten Ereignisse gehören Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Rötung, Beschwerden oder Schmerzen in der Nähe der Injektionsstelle. ^d Einschließlich der bevorzugten Begriffe Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Verhärtung an der Injektionsstelle.		

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche <18 Jahre liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
 63225 Langen
 Tel: +49 6103 77 0
 E-Mail: CoV2MAB@pei.de
 Fax: +49 6103 77 1234
 Website: www.pei.de

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Tixagevimab und Cilgavimab. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Zustandes der Patienten.

In klinischen Studien wurden i. m. Dosen von jeweils bis zu 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab und intravenöse Dosen von jeweils bis zu 1.500 mg Tixagevimab und Cilgavimab ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für EVUSHELD® (2, 3) sind folgende Anforderungen in Anhang IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und Anhang IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) enthalten:

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Anhang II C – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (List of European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission, EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-19 aufgeführt (2, 4).

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Fehlende Informationen		
Einsatz bei schwangeren Frauen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Beobachtungsstudie nach der Zulassung bei Frauen, die EVUSHELD® während der Schwangerschaft erhielten. Finaler Bericht: 31.12.2027

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Informationen aus der EVUSHELD® Fachinformation (1) sowie des EPAR einschließlich seiner Anhänge (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Evusheld (tixagevimab / cilgavimab) Procedure No. EMEA/H/C/005788/0000. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 24.03.2022]
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Product information Evusheld: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 25.04.2023]
4. AstraZeneca AB. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN (EU RMP) for EVUSHELD (tixagevimab and cilgavimab). 2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	keine	-	-

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation (1) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von EVUSHELD® erforderlich sind.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patientengleichermassen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: März 2023.