

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Umkarton enthält zwei Durchstechflaschen:

Jede Durchstechflasche mit Tixagevimab enthält 150 mg Tixagevimab in 1,5 ml (100 mg/ml).

Jede Durchstechflasche mit Cilgavimab enthält 150 mg Cilgavimab in 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab und Cilgavimab werden in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Präexpositionsprophylaxe

EVUSHELD wird angewendet zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (*coronavirus disease 2019*, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

Behandlung

EVUSHELD wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Präexpositionsprophylaxe

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab (Tabelle 1), angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei wiederholter Anwendung vor.

Behandlung

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab (Tabelle 1), angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen.

EVUSHELD sollte so schnell wie möglich nach einem positiven Virustest auf SARS-CoV-2 und innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten von COVID-19-Symptomen angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Siehe Tabelle 1

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). 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

Zur intramuskulären Injektion.

Tixagevimab und Cilgavimab müssen als separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 nach Anwendung von EVUSHELD berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 mehr Teilnehmern im EVUSHELD-Arm schwerwiegende kardiale oder thromboembolische unerwünschte Ereignisse auf im Vergleich zu denen im Placebo-Arm (1,6 % gegenüber 0,9 %). Die Mehrheit der Teilnehmer 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 Patienten 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

Tabelle 1 Empfohlene Dosis

Indikation	EVUSHELD-Dosis Tixagevimab + Cilgavimab	Antikörperdosis	Anzahl benötigter Durchstechflaschen ^a	Entnahmenvolumen der Durchstechflasche
Präexpositionsprophylaxe	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
Behandlung	300 mg + 300 mg (2 Packungen EVUSHELD)	Tixagevimab 300 mg	2 Durchstechflaschen (dunkelgrauer Verschluss)	3,0 ml
		Cilgavimab 300 mg	2 Durchstechflaschen (weißer Verschluss)	3,0 ml

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

einen Arzt wenden, wenn solche Symptome auftreten.

Klinisch signifikante Blutgerinnungsstörungen

Wie alle intramuskulären 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).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es ist nicht zu erwarten, 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 einer 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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). In Gewebe-Kreuzreaktivitätsstudien 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.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In Phase-III-Studien zur Prophylaxe haben insgesamt 4210 erwachsene Teilnehmer 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab als intramuskuläre Injektion erhalten. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 1\%$) waren Reaktionen an der Injektionsstelle (1,6%) und Überempfindlichkeit (1,0%).

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 2 sind nach MedDRA-Systemorganklasse 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).

Siehe Tabelle 2

Kinder und Jugendliche

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

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:

Tabelle 2 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit ^a
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ^b	Häufig
	Anaphylaxie ^c	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Injektionsbedingte Reaktion ^d	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion an der Injektionsstelle ^e	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 bevorzugten Begriffe Hautausschlag und Urtikaria.
^c Identifiziert aus Berichten nach Markteinführung/nach Zulassung (siehe Abschnitt 4.4).
^d Zur Beschreibung der unter dem bevorzugten Begriff Injektionsbedingte Reaktion berichteten Ereignissen gehören Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Rötung, Beschwerden oder Schmerzen in der Nähe der Injektionsstelle.
^e 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.

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

4.9 Überdosierung

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

In klinischen Studien wurden intramuskuläre Dosen von jeweils bis zu 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab und intravenöse Dosen von jeweils bis zu 1500 mg Tixagevimab und Cilgavimab ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline, antivirale monoklonale Antikörper, ATC-Code: J06BD03

Wirkmechanismus

Tixagevimab und Cilgavimab sind zwei rekombinante humane monoklonale IgG1κ-Antikörper mit Aminosäuresubstitutionen in den Fc-Regionen zur Verlängerung der Antikörper-Halbwertszeit und zur Reduzierung der Antikörper-Effektorfunktion und des potenziellen Risikos einer antikörperabhängigen Krankheitsverstärkung (siehe Abschnitt 5.3).

Tixagevimab und Cilgavimab können gleichzeitig an nicht überlappende Regionen der Spike-Protein-Rezeptor-Bindungsdomäne (-RBD) von SARS-CoV-2 binden. Tixagevimab, Cilgavimab und ihre Kombination binden an das Spike-Protein mit Gleichgewichtsdissoziationskonstanten von $K_D = 2,76 \text{ pM}$, $13,0 \text{ pM}$ bzw. $13,7 \text{ pM}$, was dessen Interaktion mit dem menschlichen ACE2-Rezeptor blockiert, wodurch es wiederum zu einer Blockade des Viruseintritts kommt. Tixagevimab, Cilgavimab und ihre Kombination blockierten die RBD-Bindung an den humanen ACE-2-Rezeptor mit IC_{50} -Werten von $0,32 \text{ nM}$ (48 ng/ml), $0,53 \text{ nM}$ (80 ng/ml) bzw. $0,43 \text{ nM}$ (65 ng/ml).

Antivirale Aktivität

Tixagevimab, Cilgavimab und ihre Kombination neutralisierten SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 Isolat) mit EC_{50} -Werten von $60,7 \text{ pM}$ (9 ng/ml), $211,5 \text{ pM}$ (32 ng/ml) bzw. $65,9 \text{ pM}$ (10 ng/ml) in einem SARS-CoV-2-Virus-Neutralisationsassay an Vero-E6-Zellen. Diese *In-vitro*-Werte korrelieren mit klinisch wirksamen *In-vivo*-Serumkonzentrationen von $2,2 \text{ µg/ml}$ von EVUSHELD.

Antivirale Resistenz

SARS-CoV-2 oder rekombinantes vesikuläres Stomatitis-Virus, das das SARS-CoV-2-Spike-Protein kodiert (Pseudovirus), wurden in Zellkulturen bei Vorhandensein von Tixagevimab oder Cilgavimab einzeln oder Tixagevimab und Cilgavimab in Kombination seriell passagiert. Escape-Varianten wurden nach der Passage mit Cilgavimab identifiziert, aber nicht mit Tixagevimab oder Tixagevimab und Cilgavimab in Kombination.

In Neutralisationstests mit rekombinanten SARS-CoV-2-Pseudoviren, die individuelle Spike-Substitutionen aufwiesen, die in zirkulierendem SARS-CoV-2 identifiziert wur-

den, umfassten Varianten mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tixagevimab allein solche mit F486S (> 600-fach) und F486V (121- bis 149-fach) und Varianten mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Cilgavimab allein umfassten solche mit R346I (> 200-fach), K444E (> 200-fach), K444Q (> 200-fach) und K444R (> 200-fach).

Tixagevimab und Cilgavimab behielten in Kombination die vollständige bis fast vollständige Neutralisationsaktivität gegen Pseudovirus- und/oder Lebendvirus-SARS-CoV-2-Variantenstämme bei, die alle Spike-Substitutionen enthalten, die in den besorgniserregenden Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) und Delta [+K417N] (AY.1/AY.2) und Omikron (BA.2) identifiziert wurden. Pseudotypisierte virusähnliche Partikel (*virus-like-particle*, VLP), die das Spike-Protein und die authentische SARS-CoV-2-Omikron-Variante BA.1. (B.1.1.529) und Omikron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) exprimieren, zeigten eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tixagevimab und Cilgavimab in Kombination (Tabelle 3).

Die Datenerhebung dauert noch an, um besser zu verstehen, wie geringe Aktivitätsreduktionen, die in authentischen SARS-CoV-2- oder pseudotypisierten VLP-Assays beobachtet werden, mit den klinischen Ergebnissen korrelieren können.

Siehe Tabelle 3

Es ist nicht bekannt, wie Daten zur Neutralisationsanfälligkeit von Pseudovirus oder authentischem SARS-CoV-2 mit dem klinischen Ergebnis korrelieren.

In der PROVENT-Studie lagen für 21 Teilnehmer mit symptomatischer COVID-19-Infektion (7 erhielten Tixagevimab und Cilgavimab und 14 erhielten ein Placebo) Sequen-

Tabelle 3 Pseudovirus- und authentische SARS-CoV-2-Neutralisierungsdaten für SARS-CoV-2-Variantensubstitutionen mit Tixagevimab und Cilgavimab zusammen

Pango-Abstammung mit Spike-Protein-Substitutionen	Getestete charakteristische RBD-Substitutionen	Vielfaches der Abnahme der Anfälligkeit ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Lebendvirus ^c	Pseudovirus ^b	Lebendvirus ^c
Besorgniserregende Varianten					
B.1.1.7 (Alpha, UK)	N501Y	1,0–5,2	0,5–1,4	1,1–9,0	4–39,5
B.1.351 (Beta, Südafrika)	K417N:E484K:N501Y	2,5–5,5	0,9–3,8	5,6–11,4	6,5–256
P.1 (Gamma, Brasilien)	K417T:E484K:N501Y	0,8–1,7	0,4–2,0	1,8–2,7	3,2–8
B.1.617.2 (Delta, Indien)	L452R:T478K	1–1,2	0,6–1,0	1,9–2,2	3–7,5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], Indien)	K417N:L452R:T478K	1,0	NB	1,9	NB
B.1.1.529 Omikron, BA.1 (Botswana)	G339D:S371L:S373P:S375F:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:G496S:Q489R:N501Y:Y505H	132–183	12–30	51–277	147–278
Omikron BA.1.1 (mehrere Länder)	G339D:R346K:S371L:S373P:S375F:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:G496S:Q489R:N501Y:Y505H	424	176	466	1147
Omikron BA.2 (mehrere Länder)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H:H655Y:N679K:P681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Pango-Abstammung mit Spike-Protein-Substitutionen	Getestete charakteristische RBD-Substitutionen	Vielfaches der Abnahme der Anfälligkeit ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Lebendvirus ^c	Pseudovirus ^b	Lebendvirus ^c
Besorgniserregende Varianten					
Omikron BA.2.12.1 (USA)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452Q:S477N+T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	5	NB	10,7	NB
Omikron BA.3 (mehrere Länder)	G339D:S371F:S373P:S375F:D405N:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	16	NB	34,5	NB
Omikron BA.4 (mehrere Länder)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33–65	NB	65–69,4	NB
Omikron BA.5 (mehrere Länder)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33–65	4,2–16	65–69,4	56,6–229
Unter besonderer Beobachtung stehende Varianten					
B.1.525 (Eta, mehrere Länder)	E484K	1,8–3,1	NB	5–9,5	NB
B.1.526 (Iota, USA)	E484K	0,8–3,4	0,3–1,8	1,9–5,2	1,0–7,0
B.1.617.1 (Kappa, Indien)	L452R:E484Q	0,9–3,4	0,5–1,3	2,5–5,1	2,0–5,0
C.37 (Lambda, Peru)	L452Q:F490S	0,7	NB	1,1	NB
B.1.621 (Mu, Kolumbien)	R346K:E484K:N501Y	7,5	NB	17,3	NB
Variantenwarnungen für die weitere Überwachung					
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon, USA)	L452R	0,8–2,9	1,3–3,5	1,0–4,5	5,0–14,0
R.1 (mehrere Länder)	E484K	3,5	NB	4,6	NB
B.1.1.519 (mehrere Länder)	T478K	1,0–1,4	NB	2,0–2,3	NB
C.36.3 (mehrere Länder)	R346S:L452R	2,3	NB	3,9	NB
B.1.214.2 (mehrere Länder)	Q414K:N450K	0,8	NB	1,6	NB
B.1.619.1 (mehrere Länder)	N440K:E484K	3,3	NB	7,6	NB
Von der weiteren Überwachung deeskalierte Varianten					
P.2 (Zeta, Brasilien)	E484K	2,9	NB	10,4	NB
B.1.616 (Frankreich)	V483A	0,4–0,5	NB	1,1–1,2	NB
A.23.1 (UK)	V367F	0,4	NB	0,5	NB
A.27 (mehrere Länder)	L452R:N501Y	0,8	NB	1,8	NB
AV.1 (mehrere Länder)	N439K:E484K	5,9	NB	13,0	NB

^a Bereich reduzierter *In-vitro*-Wirkstärke über mehrere Sets von gleichzeitig auftretenden Substitutionen und/oder Testlabors mit forschungsgerechten Assays; mittleres Vielfaches der halbmaximalen inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) des monoklonalen Antikörpers, die für eine 50%ige Reduktion der Infektion im Vergleich zum Wildtyp-Referenzstamm erforderlich ist.

^b Pseudoviren, die das gesamte SARS-CoV-2-Spike-Variante-Protein und einzelne charakteristische Spike-Substitutionen außer L452Q exprimieren, wurden getestet, einschließlich Alpha (+L455F, E484K, F490S, Q493R und/oder S494P) und Delta (+K417N) mit zusätzlichen angegebenen RBD-Substitutionen, die innerhalb dieser Abstammungslinien nicht mehr oder in extrem niedrigen Konzentrationen nachgewiesen wurden.

^c Authentisches SARS-CoV-2, das die gesamte Spike-Proteinvariante exprimiert, wurde getestet, einschließlich Alpha (+E484K oder S494P), mit zusätzlichen angegebenen RBD-Substitutionen, die innerhalb dieser Abstammungslinien nicht mehr oder in extrem geringen Konzentrationen nachgewiesen werden. NB, nicht bestimmt; RBD, Rezeptor-Bindungsdomäne.

zierungsdaten vor, die bei Arztkonsultationen erhoben wurden. Bei einem Allelanteil von $\geq 25\%$ waren die am häufigsten beobachteten besorgniserregenden Varianten oder unter besonderer Beobachtung stehenden Varianten Alpha (insgesamt 5 Ereignisse, alle im Placebo-Arm) und Delta (insgesamt 7 Ereignisse; 6 im Placebo-Arm und 1 im EVUSHELD-Arm), wobei auch 7 Sequenzen von ursprünglichen Stämmen beobachtet wurden (3 bei Placebo und 4 bei EVUSHELD).

Es ist möglich, dass Resistenz-assoziierte Varianten gegenüber Tixagevimab und Cilgavimab zusammen eine Kreuzresistenz gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern aufweisen könnten, die auf die RBD von SARS-CoV-2 abzielen. Tixagevimab und Cilgavimab zusammen behielten ihre Aktivität gegen Pseudoviren bei, die einzelne SARS-CoV-2-Spike-Substitutionen (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V und Q493K) aufwiesen,

die in Neutralisierungs-Escape-Varianten anderer monoklonaler Antikörper identifiziert wurden, die auf die RBD des SARS-CoV-2-Spike-Proteins abzielten.

In der TACKLE-Studie lagen für 748 Teilnehmer (382 erhielten Tixagevimab und Cilgavimab und 367 erhielten Placebo) Sequenzierungsdaten bei Studienbeginn vor. Bei einem Allelanteil von $\geq 25\%$ war der Anteil der Teilnehmer, die mit besorgniserregenden Varianten oder unter besonderer Beobachtung stehenden Varianten infiziert

waren, zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen, einschließlich der Teilnehmer mit Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda und Mu.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der PROVENT-Studie waren die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) von neutralisierenden Antikörpern nach einer intramuskulären Dosis von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab an Tag 8, 29, 58, 92, 183 und 366 jeweils 19-, 23-, 18-, 14-, 6- und 3- fach höher als die GMT, die im Rekonvaleszentenplasma von COVID-19-Patienten gemessen wurden (GMT = 30,8).

In der TACKLE-Studie wurde nach einer intramuskulären Einzeldosis von 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab in der EVUSHELD-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe ein mehr als 5- facher Anstieg der GMT von neutralisierenden Antikörpern bis Tag 169 beobachtet: jeweils 16-, 14-, 22-, 18- und 5,3- fach höher gegenüber Placebo an Tag 6, 15, 29, 85 bzw. 169.

Immunogenität

In der PROVENT-Studie wurden nach einer EVUSHELD-Einzeldosis (150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab) behandlungsbedingte Anti-Tixagevimab-, Anti-Cilgavimab- und Anti-EVUSHELD-Antikörper bei 7,6 % (234/3085), 11,3 % (341/3024) und 13,1 % (403/3086) der ADA-(Anti-Drug-Antikörper)auswertbaren Teilnehmer nachgewiesen, die EVUSHELD erhielten.

In der TACKLE-Studie wurden nach einer EVUSHELD-Einzeldosis (300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab) behandlungsbedingte Anti-Tixagevimab-, Anti-Cilgavimab- und Anti-EVUSHELD-Antikörper bei 7,3 % (27/372), 12,7 % (46/363) und 14,5 % (54/373) der ADA-auswertbaren Teilnehmer nachgewiesen.

Es wurde kein Hinweis für einen Zusammenhang zwischen ADA und dem Einfluss auf die Pharmakokinetik (PK) oder Sicherheit beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

COVID-19-Prophylaxe

PROVENT war eine randomisierte (2:1), doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie der Phase III, in der EVUSHELD zur Präexposition prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen ≥ 18 Jahre untersucht wird. Eingeschlossene Teilnehmer waren Personen, für die ein erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung (aufgrund von Alter ≥ 60 Jahre, Komorbidität, vorbestehender chronischer Erkrankung, Immunschwäche oder Impfunverträglichkeit) oder ein erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion angenommen wurde (aufgrund ihres Aufenthaltsorts oder der Umstände zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, z. B. Beschäftigte im Gesundheitswesen, einschließlich Personal in Langzeitpflegeeinrichtungen, diejenigen, die unter risikoreichen Bedingungen in der Industrie arbeiten oder auf engem Raum leben, einschließlich in Studentenwohnheimen und Militärlasernen). Die Teilnehmer erhielten entweder 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab oder Placebo, angewendet als zwei separate intramuskuläre Injektionen. Die Studie schloss Teil-

nehmer mit einer laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese oder mit einem positiven SARS-CoV-2-Antikörpertest beim Screening aus.

Die demografischen Daten zu Studienbeginn waren im EVUSHELD- und im Placebo-Arm ausgewogen. Das mediane Alter betrug 57 Jahre (24 % der Teilnehmer waren 65 Jahre oder älter und 4 % der Teilnehmer waren 75 Jahre oder älter), 46 % der Teilnehmer waren weiblich, 73 % waren Weiße, 3 % Asiaten, 17 % Schwarze/Afroamerikaner und 15 % Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner. Von den 5197 Teilnehmern hatten 78 % zu Studienbeginn Komorbiditäten oder Merkmale, die mit einem erhöhten Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung verbunden waren, einschließlich Fettleibigkeit (42 %), Diabetes (14 %), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (8 %), Krebs, einschließlich Krebs in der Anamnese (7 %), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (5 %), chronischer Nierenerkrankung (5 %), chronischer Lebererkrankung (5 %), Therapie mit Immunsuppressiva (3 %) und immunsuppressiver Erkrankung (< 1 %).

Die Primäranalyse umfasste 5172 Teilnehmer, die zu Studienbeginn SARS-CoV-2-RT-PCR-negativ waren, von denen 3441 EVUSHELD und 1731 Placebo erhielten. EVUSHELD reduzierte das Risiko einer SARS-CoV-2-RT-PCR-positiven symptomatischen Erkrankung (COVID-19) signifikant (p-Wert < 0,001) im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4). Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der Anwendung betrug 83 Tage.

Siehe Tabelle 4

Die Wirksamkeit war über die vordefinierten Untergruppen hinweg konsistent, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Komorbiditäten oder Merkmale zu Studienbeginn, die mit einem erhöhten Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung in Verbindung gebracht werden.

Unter den Teilnehmern, die EVUSHELD erhielten, gab es keine schweren/kritischen COVID-19-Ereignisse (definiert als SARS-CoV-2-RT-PCR-positiv symptomatische Erkrankung, die mindestens durch entweder Pneumonie [Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate] oder Hypoxämie [SpO₂ < 90 % in der Raumluft und/oder schwere Atemnot] und einen WHO *Clinical Progression Scale Score* von 5 oder höher charakterisiert ist) im Vergleich zu einem Ereignis (0,1 %) unter den Teilnehmern, die Placebo erhielten.

Ein zusätzlicher Datenschnitt wurde durchgeführt, um *post-hoc* aktualisierte Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen zu erstellen; die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 6,5 Monate für die Teilnehmer sowohl im EVUSHELD- als auch im Placebo-Arm. Die relative Risikoreduktion einer SARS-CoV-2-RT-PCR-positiven symptomatischen Erkrankung betrug 83 % (95 % KI 66, 91), mit 11/3441 (0,3 %) Ereignissen im EVUSHELD-Arm und 31/1731 (1,8 %) Ereignissen im Placebo-Arm, siehe Abbildung 1. Bei Teilnehmern, die EVUSHELD erhielten, gab es keine schweren/kritischen COVID-19-Ereignisse im Vergleich zu fünf Ereignissen bei Teilnehmern, die Placebo erhielten.

In explorativen Analysen aller Teilnehmer, die EVUSHELD oder Placebo erhielten, einschließlich 25 Teilnehmer, bei denen später festgestellt wurde, dass sie zu Studienbeginn SARS-CoV-2-RT-PCR-positiv waren, betrug die relative Risikoreduktion einer SARS-CoV-2-RT-PCR-positiven symptomatischen Erkrankung 78 % (95 % KI 59, 88), mit 14/3460 (0,4 %) Ereignissen im EVUSHELD-Arm und 31/1737 (1,8 %) Ereignissen im Placebo-Arm bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Monaten.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 6

Die vorherrschenden SARS-CoV-2-Varianten, die während des in Abbildung 1 dargestellten Zeitraums zirkulierten, waren Alpha, Beta, Gamma, Epsilon und Delta. Basierend auf der Inzidenz von primären Endpunktereignissen betrug die Dauer der Wirksamkeit 6 Monate.

Behandlung von leichtem bis mittelschwerem COVID-19

TACKLE war eine randomisierte (1:1), doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie der Phase III, in der EVUSHELD zur Behandlung erwachsener Patienten mit leichtem bis mittelschwerem COVID-19 untersucht wird. In die Studie wurden Personen eingeschlossen, die keine COVID-19-Impfung erhalten hatten, die nicht zur COVID-19-Behandlung hospitalisiert worden waren und die mindestens 1 COVID-19-Symptom von mindestens leichtem Schweregrad hatten. Die Behandlung wurde innerhalb von 3 Tagen nach Erhalt der Probe einer SARS-CoV-2-positiven Virusinfektion und innerhalb von ≤ 7 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome eingeleitet. Die Patienten erhielten eine Standardbehandlung und entweder 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab (N = 413) oder Placebo (N = 421), angewendet als zwei separate intramuskuläre Injektionen. Die Teilnehmer

Tabelle 4 Inzidenz von COVID-19

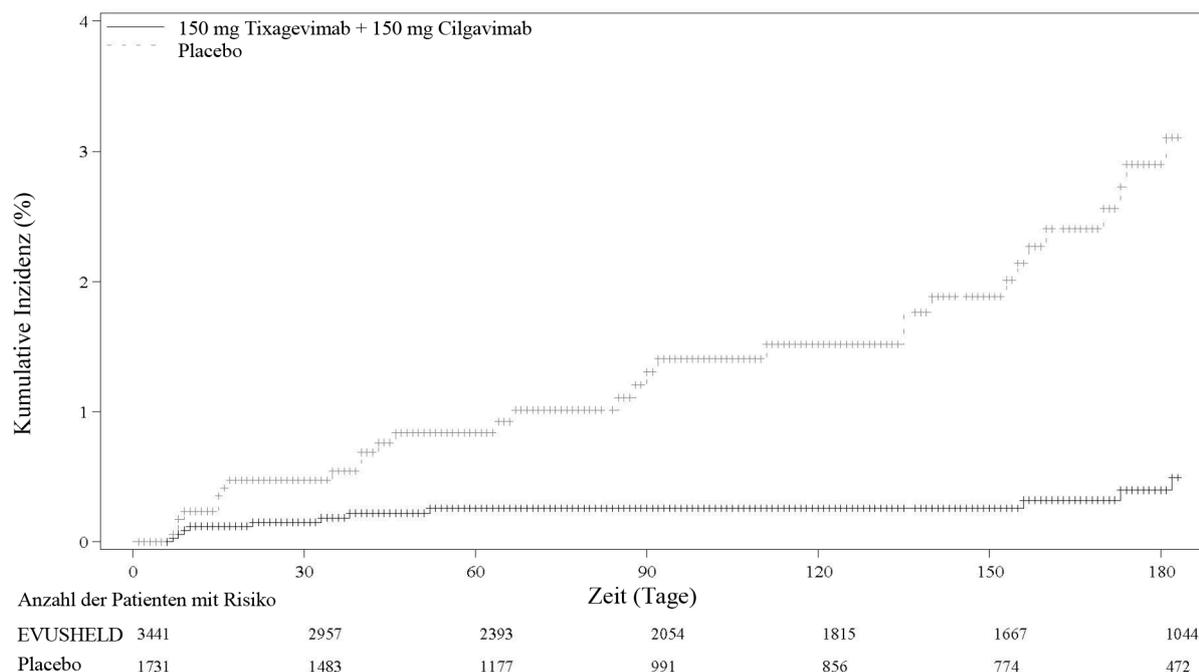
	N	Anzahl an Ereignissen ^a , n (%)	Relative Risikoreduktion, % (95 % KI)
EVUSHELD ^b	3441	8 (0,2 %)	77 % (46, 90)
Placebo	1731	17 (1,0 %)	

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der analysierten Teilnehmer.

^a Primärer Endpunkt, ein Teilnehmer wurde als COVID-19-Fall definiert, wenn sein erster Fall einer SARS-CoV-2-RT-PCR-positiven symptomatischen Erkrankung nach der Anwendung und vor Tag 183 auftrat.

^b 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve: Kumulative Inzidenz von symptomatischem COVID-19



wurden stratifiziert nach der Zeit ab Symptombeginn (≤ 5 Tage versus > 5 Tage) und dem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hohes Risiko versus niedriges Risiko).

Die demografischen Merkmale und Krankheitsmerkmale waren in den Behandlungs- und Placebogruppen ausgewogen. Zu Studienbeginn betrug das mediane Alter 46 Jahre (13 % der Probanden waren 65 Jahre oder älter), 50 % der Probanden waren weiblich, 62 % waren Weiße, 5,6 % Asiaten, 4,0 % Schwarze/Afroamerikaner und 52 % Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner. Die Mehrheit der Teilnehmer (84 %) war zu Beginn der Studie seronegativ und bei 90 % wurde ein höheres Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf angenommen, definiert als entweder Personen im Alter von 65 Jahren oder älter bei Randomisierung oder Personen im Alter von < 65 Jahren, die mindestens eine Erkrankung oder einen anderen Faktor aufwiesen, der für sie ein höheres Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf darstellte. Zu den Hochrisiko-Komorbiditäten gehörten: Fettleibigkeit (BMI ≥ 30) (43 %), Rauchen (aktuell oder früher) (40 %), Bluthochdruck (28 %), chronische Lungenerkrankung oder mittelschweres bis schweres Asthma (12 %), Diabetes (12 %), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (einschließlich Schlaganfall in der Vorgeschichte) (9 %), immunsupprimierter Zustand (durch Organtransplantation, Blut- oder Knochenmarkstransplantation, Immunschwäche, HIV, Einnahme von Kortikosteroiden oder Einnahme anderer immunsuppressiver Arzneimittel) (5 %), Krebs (4 %), chronische Nierenerkrankung (2 %) oder chronische Lebererkrankung (2 %).

Zu Studienbeginn hatten 88 % der Patienten einen Wert von 2 auf der klinischen WHO-Progressionsskala und 12 % einen Wert von 3 auf der klinischen WHO-Progressionsskala für COVID-19, die mediane Dauer der

Symptome vor der Behandlung betrug 5 Tage.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine Kombination aus entweder schwerem COVID-19 oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 29 bei Teilnehmern, die innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Symptome behandelt wurden und zu Studienbeginn nicht hospitalisiert waren. Schweres COVID-19 wurde definiert als entweder charakterisiert durch Lungenentzündung (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate, nachgewiesen mittels Röntgen-Thorax oder Lungen-Computertomographie) oder Hypoxämie ($SpO_2 < 90\%$ in der Raumluft und/oder schwere respiratorische Insuffizienz) und einem Wert von 5 oder höher auf der klinischen WHO-Progressionsskala.

EVUSHELD zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion von schwerem COVID-19 oder Tod jeglicher Ursache (Tabelle 5). Aufgrund der geringen Stichprobengröße kann keine Schlussfolgerung hinsichtlich der Wirksamkeit bei seropositiven Patienten gezogen werden.

Siehe Tabelle 5

Die relative Risikoreduktion betrug 67 % (95 % KI 31, 84) bei nicht hospitalisierten Patienten, die innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden ($p = 0,002$).

Die Ergebnisse des primären kombinierten Endpunkts wurden durch die Inzidenz von schwerem COVID-19 bestimmt. Bis Tag 29 wurden 7 Todesfälle berichtet, 3 im

Tabelle 5 Inzidenz von schwerem COVID-19 oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 29

Population	Behandlung	N	Anzahl an Ereignissen, n (%)	Relative Risikoreduktion, % (95 % KI)	p-Wert ^a
Nicht hospitalisierte Patienten, die ≤ 7 Tage nach Symptombeginn behandelt wurden (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4 %)	50 % (15, 71)	$p = 0,010$
	Placebo	415	37 (8,9 %)		
Alle randomisierten Teilnehmer, einschließlich hospitalisierter und nicht-hospitalisierter Patienten (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4 %)	42 % (5, 64)	$p = 0,028$
	Placebo	444	44 (9,2 %)		

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Teilnehmer, mFAS = *Modified full analysis set* (modifizierter vollständiger Analysesatz), FAS = *Full analysis set* (vollständiger Analysesatz).

a. Ergebnisse eines CMH-Tests, stratifiziert nach Zeit ab Symptombeginn (≤ 5 vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig).

b. 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab.

Fehlende Antwortdaten wurden nicht zugerechnet.

EVUSHELD-Arm und 4 im Placebo-Arm. Von den 7 Todesfällen standen 2 nicht im Zusammenhang mit COVID-19. Beide traten im EVUSHELD-Arm auf und trugen zum primären kombinierten Endpunkt bei.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EVUSHELD eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Prophylaxe und Behandlung von COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Tixagevimab und Cilgavimab ist vergleichbar, linear und dosisproportional zwischen 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab und 1500 mg Tixagevimab und 1500 mg Cilgavimab nach einmaliger intravenöser Anwendung. Eine Populations-PK-Analyse der Daten gesunder Freiwilliger und Patienten, die in drei Phase-III-Studien mit Tixagevimab und Cilgavimab zur Präexposition prophylaxe (PROVENT), zur Postexposition prophylaxe (STORMCHASER) und zur Behandlung von leichtem bis mittelschwerem COVID-19 (TACKLE) eingeschlossen waren, sowie Daten aus fünf weiteren Phase-I- und II-Studien mit Dosen im Bereich von 300 mg (150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab) bis 600 mg (300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab) bei intramuskulärer Verabreichung und von 300 mg (150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab) bis 3000 mg (1500 mg Tixagevimab und 1500 mg Cilgavimab) bei intravenöser Verabreichung, unterstützt die Dosisproportionalität von Tixagevimab, Cilgavimab und EVUSHELD.

Resorption

Basierend auf der Populations-PK-Modellierung betrug die prognostizierte mediane (90 %-Prognoseintervall [PI]) maximale Serumkonzentration (C_{max}) von EVUSHELD 26,9 µg/ml (90 % PI: 12,6; 53,7) nach einer intramuskulären Einzeldosis von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab. Die mediane Zeit bis zum Erreichen von C_{max} (T_{max}) betrug 19 Tage (90 % PI: 5; 45).

Nach einer intramuskulären Einzeldosis von 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab betrug die prognostizierte C_{max} von EVUSHELD 53,9 µg/ml (90 % PI: 25,2; 107,3), die bei einer medianen T_{max} von 19 Tagen erreicht wurde (90 % PI: 5; 46).

Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit betrug 67,1 % für EVUSHELD, 61,5 % für Tixagevimab und 65,8 % für Cilgavimab.

Verteilung

Basierend auf einer PK-Modellierung betrug das zentrale Verteilungsvolumen 3,17 Liter für Tixagevimab und 3,52 Liter für Cilgavimab. Das periphere Verteilungsvolumen betrug 1,77 Liter für Tixagevimab und 1,82 Liter für Cilgavimab.

Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass Tixagevimab und Cilgavimab in derselben Weise wie endogene IgG-Antikörper über katabole Stoff-

wechselwege in kleine Peptide und Aminosäurekomponenten abgebaut werden.

Elimination

Die mediane Clearance (CL) (95 % KI) betrug 0,050 (0,049; 0,052) Liter/Tag für EVUSHELD, 0,046 (0,044; 0,047) Liter/Tag für Tixagevimab und 0,052 (0,049; 0,054) Liter/Tag für Cilgavimab mit einer interindividuellen Variabilität von 43 %, 41 % bzw. 44 %. Die geschätzte mediane terminale Eliminationshalbwertszeit in der Population (5. und 95. Perzentil) betrug 79 (46; 101) Tage für EVUSHELD, 81 (49;106) Tage für Tixagevimab und 78 (49; 97) Tage für Cilgavimab.

Nach einer intramuskulären Einzeldosis von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab betrug die prognostizierte mediane EVUSHELD-Serumkonzentration 24,5 µg/ml (90 % PI: 11,8; 44,8) an Tag 29 und 6,2 µg/ml (90 % PI: 1,8; 14,7) an Tag 183.

Nach einer intramuskulären Einzeldosis von 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab betrug die prognostizierte mediane EVUSHELD-Serumkonzentration 49,1 µg/ml (90 % PI: 23,6; 89,5) an Tag 29 und 12,5 µg/ml (90 % PI: 3,6; 29,3) an Tag 183.

Es gab keinen klinisch relevanten Unterschied bei der Clearance von Tixagevimab oder Cilgavimab zwischen Teilnehmern mit COVID-19, die in TACKLE eingeschlossen waren, und denen, die in den Studien zur Prophylaxe eingeschlossen waren.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tixagevimab und Cilgavimab zu untersuchen.

Tixagevimab und Cilgavimab werden nicht unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Exposition von Tixagevimab und Cilgavimab signifikant beeinflusst. Ebenso wird nicht erwartet, dass eine Dialyse die PK von Tixagevimab und Cilgavimab beeinflusst.

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse besteht kein Unterschied in der Clearance von Tixagevimab und Cilgavimab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (beurteilt anhand der eGFR zu Studienbeginn und der Kreatinin-Clearance) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Im Populations-PK-Modell gab es nicht genügend Teilnehmer mit schwerer Nierenfunktionsstörung, um Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die PK von Tixagevimab und Cilgavimab zu untersuchen. Der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die PK von Tixagevimab und Cilgavimab ist voraussichtlich gering.

Es ist zu erwarten, dass Tixagevimab und Cilgavimab über mehrere Gewebe durch proteolytischen Abbau in Aminosäuren und einen Umbau in andere Proteine katabolisiert werden. Daher ist nicht zu erwarten, dass

eine Leberfunktionsstörung die Exposition von Tixagevimab und Cilgavimab beeinflusst.

Ältere Patienten

Von den Teilnehmern der gepoolten PK-Analyse waren 17,6 % (N = 871) 65 Jahre oder älter und 3,2 % (N = 156) waren 75 Jahre oder älter. Es gibt keinen klinisch bedeutsamen Unterschied in der PK von Tixagevimab und Cilgavimab bei geriatrischen Personen (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Personen.

Kinder und Jugendliche

Die PK von Tixagevimab und Cilgavimab bei Personen < 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Anhand von Populations-PK-Modellen und Simulationen wird erwartet, dass das empfohlene Dosierungsschema zu vergleichbaren Serumexpositionen von Tixagevimab und Cilgavimab bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg führt, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden, da Erwachsene mit ähnlichem Körpergewicht in die klinischen Studien zur Prophylaxe und Behandlung aufgenommen wurden.

Hohes Körpergewicht

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse wurde mit zunehmendem Körpergewicht eine Abnahme der maximalen Serumkonzentration und der Konzentration nach 6 Monaten von EVUSHELD beobachtet. Die maximale Serumkonzentration und die Konzentration nach 6 Monaten bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 108 kg (87,5 Perzentil) wurden beide als ungefähr 24 % niedriger prognostiziert als bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 81 kg (Median).

Andere besondere Patientengruppen

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse hatten Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Immunschwäche keinen klinisch relevanten Einfluss auf die PK von Tixagevimab und Cilgavimab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Karzinogenese, Mutagenese und Reproduktionstoxizität wurden mit Tixagevimab und Cilgavimab nicht durchgeführt.

Basierend auf Studien zur Gewebebindung und einer Einzeldosis-Toxizitätsstudie an Cynomolgus-Affen, einschließlich der Bewertung der Sicherheitspharmakologie und der lokalen Verträglichkeit, lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Antikörperabhängige Verstärkung (antibody-dependent enhancement, ADE) der Infektion

Das Potenzial von Tixagevimab und Cilgavimab, den antikörperabhängigen Viruseintritt zu vermitteln, wurde in FcγRII-exprimierenden Raji-Zellen untersucht, die mit rekombinantem Virus, pseudotypisiert mit SARS-CoV-2-Spike-Protein, mit Antikörperkonzentrationen im Bereich von 6,6 nM (1 µg/ml) bis 824 pM (125 ng/ml) ko-inkubiert wurden. Tixagevimab, Cilgavimab und ihre Kombination vermittelten keinen Eintritt von Pseudoviren in diese Zellen.

Das Potenzial für ADE wurde auch in einem nichtmenschlichen Primatenmodell von SARS-CoV-2 mit EVUSHELD untersucht. Die intravasculäre Anwendung vor der Virusinokulation führte zu einer dosisabhängigen Verbesserung aller gemessenen Ergebnisse (Gesamtvirus-RNA in den Lungen oder Nasenschleimhäuten, infektiöse Virusmen-gen in den Lungen auf der Grundlage von TCID₅₀-Messungen sowie Lungenschädigung und Pathologie basierend auf histologischen Messungen). Bei keiner untersuchten Dosis, einschließlich subneutralisierender Dosen bis hinunter zu 0,04 mg/kg, wurden Hinweise auf eine Verstärkung der Krankheit beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Saccharose
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Vorbereitete Spritzen

Die vorbereiteten Spritzen sollten sofort verwendet werden. Wenn eine sofortige Anwendung nicht möglich ist, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 4 Stunden bei 2 °C bis 25 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht einfrieren.
Nicht schütteln.

Aufbewahrungsbedingungen nach der ersten Punktion der Durchstechflasche und der Vorbereitung der Spritzen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tixagevimab-Durchstechflasche

1,5 ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche aus Klarglas, verschlossen mit einem Chlorbutyl-Elastomerstopfen und mit einem dunkelgrauen Flip-off-Verschluss aus Aluminium.

Cilgavimab-Durchstechflasche

1,5 ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche aus Klarglas, verschlossen mit einem Chlorbutyl-Elastomerstopfen und mit einem weißen Flip-off-Verschluss aus Aluminium.

Packungsgröße: Jede Packung enthält 2 Durchstechflaschen: 1 Durchstechflasche mit Tixagevimab und 1 Durchstechflasche mit Cilgavimab.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel sollte von medizinischem Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken gehandhabt werden, um die Sterilität jeder Dosis sicherzustellen.

Überprüfen Sie die Durchstechflaschen visuell auf Partikel und Verfärbungen. Sowohl Tixagevimab als auch Cilgavimab sind klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe Lösungen. Entsorgen Sie die Durchstechflaschen, wenn die Lösung trüb ist, sich verfärbt hat oder sichtbare Partikel beobachtet werden. Schütteln Sie die Durchstechflaschen nicht.

Jede Dosis von Tixagevimab bzw. Cilgavimab wird in zwei separate Spritzen aufgezo-gen und für die intramuskuläre Anwendung in zwei verschiedene Muskeln gespritzt, vorzugsweise in die Gesäßmuskeln.

Aufbewahrungsbedingungen der vorbereiteten Spritzen, siehe Abschnitt 6.3.

Nicht verwendete Lösung sollte verworfen werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1651/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Eine Packung enthält 2 Durchstechflaschen: 1 Durchstechflasche mit Tixagevimab und 1 Durchstechflasche mit Cilgavimab \overline{N} 1

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg

Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt