

# NUB-Antragsvorlage

## Tixagevimab / Cilgavimab 2022/2023

**Haben Sie externe Hilfestellungen in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?**

Dieses Formular enthält Formulierungsvorschläge von der AstraZeneca GmbH.

### 1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Tixagevimab und Cilgavimab, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen.

### 1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Evusheld®

### 1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

Nein

### 1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2022 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntgG an das InEK übermittelt?

[Bitte ergänzen]

### 1.5 Beschreibung der neuen Methode

#### Wirkmechanismus

Tixagevimab und Cilgavimab sind zwei rekombinante humane monoklonale IgG1-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.

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, 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.

#### 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.

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, BA.4, BA.5) 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 (B1.1.529 [+R346K]) exprimieren, zeigten eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tixagevimab und Cilgavimab in Kombination.

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.

Quellen:

Produktinformation Evusheld: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/evusheld-produktinformation.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/evusheld-produktinformation.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

Tuekprakhon et al. [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(22\)00710-3.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(22)00710-3.pdf)

Arora P et al. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00422-4/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00422-4/fulltext#%20)

Bruel T et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.12.22278699v1>

Cao et al. <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04980-y>

## Anwendungsgebiete

### 1. Präexpositionsprophylaxe

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

### 2. Behandlung

Eine Zulassung wird im September 2022 erwartet für die Gabe von Tixagevimab und Cilgavimab in der Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Coronavirus-19-Erkrankung besteht.

Vorausgesetzt der im September 2022 erwarteten Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wird Tixagevimab und Cilgavimab als zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen angewendet. Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab. Für eine Therapieanwendung werden somit zwei Packungen Evusheld® benötigt.

## 1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

Ein spezifischer OPS für die Anwendung von Tixagevimab / Cilgavimab ist bisher noch nicht definiert.

## 1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

## 2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

### Präexpositionsprophylaxe:

Die Ständige Impfkommission empfiehlt die Gabe von Tixagevimab und Cilgavimab ab einem Alter  $\geq 12$  Jahren und einem Gewicht  $> 40$  kg für folgende Personengruppen:

- Immundefiziente Personen, bei denen basierend auf dem aktuellen Wissensstand zur Grunderkrankung und/oder zur Wirkungsstärke der verabreichten Immunsuppressiva das Ausbleiben einer schützenden Immunantwort auch nach mehreren Impfstoffdosen zu erwarten ist.
- Personen mit nachgewiesener fehlender Serokonversion nach einer Immunisierung mit COVID-19-Impfstoffen gemäß aktuellen STIKO-Empfehlungen und einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf.
- Personen, bei denen Impfungen gegen COVID-19 mit keinem der aktuell zugelassenen Impfstoffe aufgrund von Kontraindikationen durchgeführt werden können und gleichzeitig Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf vorliegen.

Quelle:

Robert Koch Institut, Epidemiologisches Bulletin, 33/2022, 18. August 2022.

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/33\\_22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/33_22.pdf?__blob=publicationFile)

Die Dritte Verordnung zur Änderung der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung besagt, dass Versicherte in der GKV Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern zur Präventiven Anwendung zum Schutz vor COVID-19 haben, wenn

1. bei Ihnen aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch die Impfung erzielt werden kann oder
2. bei Ihnen Impfungen gegen COVID-19 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf haben.

Medizinische Gründe im Sinne von Satz Nummer 1 können insbesondere aufgrund von angeborenen Immundefekten, Grunderkrankungen oder aufgrund immunsuppressiver Therapie, die zu einer maßgeblichen Beeinträchtigung der Immunantwort führen kann, vorliegen.

Quelle:

Verkündung im Bundesanzeiger, veröffentlicht am Montag, 30. Mai 2022, BAnz AT 30.05.2022 V1.  
<https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/kryp49hsf6EZUBt7S26/content/kryp49hsf6EZUBt7S26/BAnz%20AT%2030.05.2022%20V1.pdf?inline>

### Behandlung:

Trotz Impfung besteht für bestimmte Patientenpopulationen ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf. Zu dieser Gruppe gehören **immungeschwächte Patienten** und Patienten mit folgenden Risikofaktoren:

- (i) Bluthochdruck
- (ii) Koronare Herzkrankheit/Angina Pectoris
- (iii) Herzinfarkt oder chronische Folgebeschwerden
- (iv) Schlaganfall oder chronische Folgebeschwerden
- (v) Diabetes mellitus
- (vi) Asthma bronchiale
- (vii) COPD
- (viii) Leberzirrhose
- (ix) Chronische Nierenerkrankungen
- (x) Adipositas (Body Mass Index  $\geq 30$ )

Eine Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab ist eine Behandlungsoption, um diese Risikopatienten vor einem schweren Verlauf zu schützen.

### Quellen:

Brosh Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(11): 1652-1657. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.036

Di Fusco M, Moran MM, Cane A, Curcio D, Khan F, Malhotra D, Surinach A, Miles A, Swerdlow D, McLaughlin JM, Nguyen JL. Evaluation of COVID-19 vaccine breakthrough infections among immunocompromised patients fully vaccinated with BNT162b2. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):1248-1260. doi: 10.1080/13696998.2021.2002063. PMID: 34844493.)

Journal of Health Monitoring: Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS

Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged  $\geq 18$  Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:19–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7101a4>

## **2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?**

Es wird keine bestehende Methode abgelöst.

### **2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?**

#### Präexpositionsprophylaxe:

Tixagevimab / Cilgavimab bietet einen neuartigen Ansatz für Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer bestehenden Erkrankung oder Therapie trotz COVID-19-Impfung keinen ausreichenden Immunschutz aufbauen können und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf haben.

Da Maßnahmen zur Verringerung des Expositionsrisikos eine SARS-CoV-2-Infektion nicht ausreichend verhindern können, sollen diese besonders gefährdeten Personengruppen durch eine SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) mit Tixagevimab/Cilgavimab zusätzlich zur Impfung besser vor einer Infektion und einem eventuellen schweren COVID-19-Verlauf geschützt werden. Gleiches gilt auch für Personen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf, bei denen keine Impfung aufgrund von Kontraindikationen möglich ist.

Tixagevimab/Cilgavimab ist derzeit in Deutschland das einzige verfügbare und zur prophylaktischen Anwendung zugelassene nMAK-Präparat mit adäquater Wirksamkeit gegenüber den aktuell zirkulierenden Omikron-Varianten auf Grundlage von Untersuchungen in vitro. Tixagevimab/Cilgavimab bietet zusätzlichen Schutz gegen COVID-19.

Quelle:

Pressemitteilung der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, 18. 08.2022: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM\\_2022-08-18.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2022-08-18.html)

#### Behandlung:

Der Einsatz von Tixagevimab / Cilgavimab bietet für Patienten, die einer Hochrisikogruppe angehören und somit trotz Impfung ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben, unter den aktuell verfügbaren Antikörper-Präparaten die wirksamste Therapieoption bei einer COVID-19-Erkrankung, die durch die momentan vorherrschenden Virusvarianten ausgelöst wurde.

Quellen:

Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut: Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion (12.9.2022). [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Antivirale\\_Therapie\\_Fruehphase.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.html)

S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19, Version September 2022: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LG.html>

### **2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?**

#### Präexpositionsprophylaxe und Behandlung:

Vollständig geimpfte immungeschwächte Menschen machen einen großen Anteil der hospitalisierten Durchbruchsfälle aus. Ca. 40% der Durchbruchsinfektionen sind auf immungeschwächte Patienten zurückzuführen und ca. 40-60% werden hospitalisiert. Diese Patienten haben gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf.

Zusätzlich zu den immungeschwächten Patienten, haben Patienten mit bestimmten Risikofaktoren trotz Impfung ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf. Zu den Risikofaktoren gehören z.B: Bluthochdruck, Koronare Herzkrankheit/Angina Pectoris, Herzinfarkt oder chronische Folgebeschwerden, Schlaganfall oder chronische Folgebeschwerden, Diabetes mellitus, Asthma bronchiale u.s.w.

Eine Präexpositionsprophylaxe oder eine Behandlung können gegen einen schweren Verlauf schützen und somit einen Krankenhausaufenthalt vermeiden.

Quellen:

Brosh Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(11): 1652-1657. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.036

Di Fusco M, Moran MM, Cane A, Curcio D, Khan F, Malhotra D, Surinach A, Miles A, Swerdlow D, McLaughlin JM, Nguyen JL. Evaluation of COVID-19 vaccine breakthrough infections among immunocompromised patients fully vaccinated with BNT162b2. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):1248-1260. doi: 10.1080/13696998.2021.2002063. PMID: 34844493.)

Journal of Health Monitoring 1 Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS

Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:19–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7101a4>

### **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?**

Präexpositionsprophylaxe:

Seit Mitte Februar 2022 APA-Ware durch die BMG über Stern- und Satellitenapotheken. Seit 15. Juni 2022 über den regulären Großhandel verfügbar.

### **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?**

Präexpositionsprophylaxe:

Die EU-Zulassung erfolgte am 25. März 2022.

Behandlung:

Die EU-Zulassung wird erwartet für den September 2022.

### **3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?**

[Bitte ergänzen]

### **3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?**

Gemäß Schätzung von AstraZeneca wird Tixagevimab / Cilgavimab derzeit in ca. 89 Kliniken eingesetzt.

**3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2021 oder in 2022 mit dieser Methode behandelt?**

In 2021

[Bitte ergänzen]

In 2022

[Bitte ergänzen]

**3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2023 mit dieser Methode zu behandeln?**

[Bitte ergänzen]

**4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?**

Präexpositionsprophylaxe:

Der Apothekenverkaufspreis von Evusheld beträgt 2.496,76€ inkl. MwSt. pro Packung (150mg Tixagevimab und 150mg Cilgavimab als Injektionslösung).

**4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?**

[Bitte ergänzen]

**4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?**

Die zu erwartenden Kosten des Arzneimittels sind in der für 2023 zugrundeliegenden Kalkulation nicht enthalten. Unter Berücksichtigung der höheren Kosten des Medikaments erachten wir daher die Gabe von Tixagevimab / Cilgavimab in den o.g. Fallpauschalen als nicht ausreichend abgebildet.