



COVID-19: THERAPIE UND PROPHYLAXE MIT MONOKLONALEN ANTIKÖRPERN HINWEISE FÜR VERTRAGSÄRZTINNEN UND VERTRAGSÄRZTE

Monoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein können in der frühen Krankheitsphase die SARS-CoV-2-Viruslast bei leichter bis moderater COVID-19-Erkrankung senken sowie bei bestimmten Personengruppen zur Prä- wie auch Postexpositionsprophylaxe angewendet werden. Sie sind damit eine der Optionen antiviraler Therapie und Prophylaxe von COVID-19.

Die Bundesregierung hat verschiedene Therapeutika zentral beschafft. Die Anwendung dieser monoklonalen Antikörper wird durch die sogenannte „Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19“ vom 4. Januar 2022 geregelt. Eine entsprechende Regelung zur Vergütung findet sich in der Rechtsverordnung (Monoklonale-Antikörper-Verordnung, kurz MAKV) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 21. April 2021, die zuletzt am 9. März 2022 angepasst wurde. Die KBV hatte zuvor Ende April 2021, im Dezember 2021 sowie im Januar 2022 über diese Therapiemöglichkeiten informiert.

AKTUELL ERHÄLTICHE MONOKLONALE ANTIKÖRPERTHERAPIEN

Sotrovimab (Xevudy®)

Sotrovimab (Xevudy®) ist bereits in der Europäischen Union (EU) arzneimittelrechtlich ausschließlich für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 zugelassen, die ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf haben. Eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (COMET-ICE) untersuchte die intravenöse Infusion bei Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer COVID-19-Erkrankung, bei denen ein erhöhtes Risiko für ein Fortschreiten der Krankheit besteht und die nicht hospitalisiert oder sauerstoffpflichtig sind. Die Ergebnisse für die Studienpopulation von 1057 Teilnehmern zeigten eine 79-prozentige Verringerung des Risikos für Hospitalisierungen für mehr als 24 Stunden oder Tod jedweder Ursache bis Tag 29 im Vergleich zu Placebo.

Sotrovimab zeichnet sich durch eine gute Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante aus. In-vitro-Testdaten weisen eine erhaltene Aktivität gegen alle bisher getesteten sogenannten besorgniserregenden Varianten (VoC) und solche von besonderem Interesse (VoI) nach.

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®)

Das Kombinationspräparat Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) verfügt in Europa noch über keine arzneimittelrechtliche Zulassung. In den USA hat die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) eine Sonderzulassung bislang ausschließlich für die Präexpositionsprophylaxe unter anderem für Patientinnen und Patienten mit geschwächtem Immunsystem vorgesehen, bei denen eine unzureichende Immunantwort auf eine SARS-Cov-2-Impfung erwartet wird.

Die Kombination, die intramuskulär appliziert wird und eine lange Halbwertszeit aufweist, zeigt eine reduzierte neutralisierende Aktivität in vitro gegen die Omikron-Variante auf (um das 12- bis 30-fache gegenüber dem ursprünglichen Virus-Typ). Die klinische Bedeutung dieser verminderten Wirkung ist noch nicht geklärt, die Omikron-Variante war während der klinischer Studien mit Evusheld noch nicht weit verbreitet.

Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab sind kühlkettenpflichtige Arzneimittel (Lagerung und Transport bei +2 °C bis +8 °C).

Hinweis: Die Antikörperkombination Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) ist bei der Omikron-Variante des SARS-CoV-2 weitestgehend nicht wirksam. Eine Empfehlung zur Anwendung besteht bei einem nahezu ausschließlich durch Omikron-Varianten dominierten Infektionsgeschehen nicht mehr.

MONOKLONALE ANTIKÖRPER IN DER ZENTRALEN BESCHAFFUNG				
Name	Zulassung Europäische Arzneimittelbehörde	Anwendung	Applikation	Anmerkungen
Sotrovimab (Xevudy®)	Ja	Behandlung	i. v.	
Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®)	Nein	Präexpositionsprophylaxe	i. m.	Keine Zulassung, daher Verpflichtungserklärung erforderlich. Ggf. reduzierte Wirksamkeit gegenüber Omikron-Variante

HINTERGRUNDINFORMATIONEN ZUR THERAPIE MIT MONOKLONALEN ANTIKÖPERN

Die Anwendung kann stationär im Krankenhaus oder ambulant erfolgen; das heißt, Behandlungen können bei Einhaltung der Voraussetzungen für die Anwendung außerhalb des Krankenhauses (z.B. aufsuchende Behandlung) oder in geeigneten ärztlichen Einrichtungen erfolgen. Es kann auch ein Einsatz in Pflegeheimen oder Behindertenheimen in Betracht gezogen werden.

Die Arzneimittel werden über damit beauftragte Krankenhausapotheken zur Verfügung gestellt (nach § 2 Absatz 1 Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung – MedBVS –, sogenannte „Stern- und Satellitenapotheken“). Die Liste der Krankenhäuser, die eine solche Antikörpertherapie durchführen, sowie die bevorratenden Krankenhausapotheken sind unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Arzneimittel_Tab.html, Abschnitt „Kontaktstellen und Versorgung“ abrufbar.

GRUNDSÄTZLICHE VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE GABE VON MONOKLONALEN ANTIKÖPERN

Ihr Patient beziehungsweise Ihre Patientin

- › ist mindestens zwölf Jahre alt und hat ein Gewicht von mindestens 40 kg
- › ist ungeimpft, unvollständig geimpft oder gehört zu den Personen, bei denen eine verminderte Immunantwort nach einer Impfung oder nach einer Infektion möglich erscheint
- › hat ein Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf

VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE THERAPIE	VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE PROPHYLAXE
<ul style="list-style-type: none"> › hat die Diagnose einer COVID-19-Erkrankung erhalten › hat keine oder milde bis moderate Symptome › befindet sich in der frühen Phase der Erkrankung, vorzugsweise vor oder innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn 	<p>PRÄEXPOSITIONSPROPHYLAXE: derzeit nur für Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®).</p> <ul style="list-style-type: none"> › hat eine schwere Immundefizienz, zeigt trotz konsequenter dreifacher Immunisierung (Prime-Boost-Boost) ein unzureichendes serologisches Ansprechen mittels Anti-SARS-CoV-2-IgG

VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE THERAPIE

VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE PROPHYLAXE

oder

- › eine aktive COVID-19-Impfung ist aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen in der Krankengeschichte nicht indiziert.

POSTEXPOSITIONSPROPHYLAXE: derzeit nur für Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) –
Fehlende Wirksamkeit bei Omikron-Variante

- › Grundsätzlich möglich bei ambulanten und nosokomialen Ausbrüchen in Gemeinschaftsunterkünften, Pflegeheimen, Familien, in Kliniken, max. 4 Tage nach Exposition, bei aktuellem negativen SARS-CoV-2-PCR-Test/SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltest ohne COVID-19-Anamnese oder bei negativen SARS-CoV-2-NC-Gesamtantikörpern.

RISIKOFAKTOREN FÜR EINEN SCHWEREN VERLAUF

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung sind laut Robert Koch-Institut (RKI) derzeit insbesondere:

- › Alter (mit stetig steigendem Risiko für einen schweren Verlauf ab etwa 50 bis 60 Jahren)
- › Adipositas (BMI > 30)
- › Schwangerschaft
- › Chronische Vorerkrankungen:
 - Trisomie 21
 - Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 - Lungenerkrankungen
 - Diabetes mellitus Typ 1 und 2
 - Nierenerkrankungen speziell bei Dialysepflicht
 - Lebererkrankungen
 - Neurologisch-psychiatrische Erkrankungen, Demenz
- › Immunsuppression
 - medikamentös bedingt (z.B. Cortison, Methotrexat)
 - Tumorerkrankungen
 - Zustand nach Transplantation
 - Schlecht kontrollierte HIV-Erkrankung

WEITERE INFORMATIONEN

- › S2e-Leitlinie „SARS-CoV-2/Covid-19 Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte“: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-054.html>.
- › S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“, enthält nach Aktualisierung am 24. Februar 2022 vertiefende Information auch zu ambulanten Therapieoptionen: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf.

- › Die aktuelle Produktinformation und die Vorgaben des BMG, nach denen der Bezug und die Anwendung dieser Arzneimittel in Deutschland ausschließlich zulässig sind, sind auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) veröffentlicht: www.pei.de/coronavirus-biomedizinische-arzneimittel
- › Informationen des RKI zur Bereitstellung von ausgewählten Arzneimittel durch das BMG finden sich zusammengefasst unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Arzneimittel_Tab.html
- › Zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten, bei denen eine verminderte Immunantwort nach einer Impfung oder nach einer Infektion möglich erscheint, bietet die Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur COVID-19-Impfung bei Personen mit Immundefizienz eine Orientierung (Epidemiologisches Bulletin 43 vom 28. Oktober 2021: www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/43_21.pdf?__blob=publicationFile)
- › Zusätzlich kann eine klinische Beratung und Fallbesprechung über das Beratungsnetzwerk des Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) und der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) erfolgen (www.rki.de/stakob-ibn).

BESPRECHEN SIE DIE BEHANDLUNGSOPTIONEN UND NÄCHSTEN SCHRITTE

Die therapeutische Behandlung im Krankheitsfall wie auch die prophylaktische Gabe kann stationär beziehungsweise teilstationär oder ambulant erfolgen. Bei beiden Indikationen sind die erforderlichen Voraussetzungen zur sicheren Vornahme der Behandlung einschließlich der erforderlichen Nachbeobachtungszeit von einer Stunde zu beachten.

Sofern die weitere Abklärung und gegebenenfalls Therapie oder prophylaktische Gabe in einem Behandlungszentrum oder einer Klinik erfolgen soll:

- › Nennen Sie dem Patienten das nächstgelegene Zentrum/die nächstgelegene Klinik mit Ansprechpartner. Eine Liste der Einrichtungen finden Sie unter folgendem Link: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Ansprechpartner-MAK.html.
- › Bitten Sie den Patienten beziehungsweise die Patientin dort einen Termin zu vereinbaren. Händigen Sie hierfür eine Überweisung (Formular 6) beziehungsweise eine Einweisung (Formular 2) und gegebenenfalls eine Verordnung für eine Krankenbeförderungsleistung aus. Einer vorherigen Genehmigung der Krankenbeförderungsleistung durch die Krankenkasse bedarf es nicht.
- › Die konkrete Behandlungsentscheidung trifft in diesen Fällen das Behandlungszentrum, nach Einverständnis des Patienten beziehungsweise der Patientin. Das Behandlungszentrum klärt zu dem Zweck detailliert über die Therapie sowie Risiken und Nebenwirkungen auf.

VERGÜTUNG

Nach Anpassung der MAKV vom 9. März 2022 sind folgende Vergütungen für die Anwendung von monoklonalen Antikörpern vorgesehen:

- › Sofern eine Therapie mit den von der Bundesregierung beschafften monoklonalen Antikörpern bei einem mit dem Coronavirus infizierten Patienten in der vertragsärztlichen Versorgung erfolgt, kann hierfür die Gebührenordnungsposition (GOP) 88400 abgerechnet werden. Entsprechend der Vorgabe in der MAKV ist diese mit 360 Euro¹ bewertet.
- › Für die prophylaktische Gabe von monoklonalen Antikörpern bei einem nicht mit dem Coronavirus infizierten Patienten ist die GOP 88401 berechnungsfähig. Diese wird gemäß MAKV mit 150 Euro für jede Anwendung vergütet. Sofern ein Besuch der Patientin oder des Patienten in der eigenen Häuslichkeit oder in beschützenden Wohnheimen, Einrichtungen oder Pflege- oder Altenheimen mit Pflegepersonal erforderlich ist, erfolgt eine zusätzliche Vergütung in Höhe von 60 Euro (GOP 88402).
- › Die bereitstellende Krankenhausapotheke (Stern- oder Satellitenapotheke) erhält für die Lagerung und Abgabe einschließlich Transport der Arzneimittel 40 Euro. Dafür rechnet die Arztpraxis, die die Einheiten erhalten hat, die GOP 88403 ab und leitet die Vergütung an die Krankenhausapotheke weiter.

¹ bis 14. März 2022: 450 Euro

Sofern die Arztpraxis die monoklonalen Antikörper selbst abholt, behält sie für die Abholung 30 Euro und gibt 10 Euro für die Lagerung an die Krankenhausapotheke weiter. Die Arztpraxis kann für die Abholung auch eine weitere öffentliche Apotheke beauftragen. In diesem Fall sind 30 Euro an diese beauftragte Apotheke weiterzugeben und 10 Euro an die abgebende Krankenhausapotheke. Die Preise verstehen sich inklusive Umsatzsteuer.

LEISTUNG	GOP	VERGÜTUNG
› Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei einem mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patienten (§ 2 Abs. 2 Nr. 1)	88400	360 Euro ¹
› Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern bei einem nicht mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patienten mit einem erhöhten Risiko eines schweren Verlaufs (§ 2 Abs. 2 Nr. 2)	88401	150 Euro
› Zuschlag für einen Besuch im Zusammenhang mit der GOP 88401 (§ 2 Abs. 2 Nr. 2)	88402	60 Euro
› Lagerung und Abgabe einschließlich Transport von monoklonalen Antikörpern von der Krankenhausapotheke an den Leistungserbringer (§ 4 Abs. 2 und 2a)	88403	40 Euro

Hinweise:

- › Bitte beachten Sie, dass die MAK-Verordnung und die hierin geregelte Vergütung nur für die von der Bundesregierung beschafften Antikörper gilt.
- › Ärztliche Personen oder Einrichtungen, die eine Behandlung mit den genannten Arzneimitteln durchführen, melden dem PEI jeweils zum 3. Werktag eines Monats die Anzahl der durchgeführten Behandlungen: Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, E-Mail: Cov2mab@pei.de, Fax: 06103-771263
- › Wird Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld©) angewendet, ist bis zu dem Zeitpunkt einer Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde eine Verpflichtungserklärung der verantwortlichen ärztlichen Person an das BMG zu senden. Die Verpflichtungserklärung steht auf der Internetseite des PEI zur Verfügung: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/verpflichtungserklaerung-nicht-zugelassene-mak.pdf?__blob=publicationFile&v=4