

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.04.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie angewendet zur Postexpositionsprophylaxe der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Casirivimab/Imdevimab ist auch für die Präexpositionsprophylaxe zugelassen, diese ist jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ^{b, c}	beobachtendes Abwarten ^d
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen. c. Der G-BA geht davon aus, dass die Studienteilnehmer die allgemein anerkannten Hygieneregeln (wie z. B. Abstand einhalten, Hygiene-Maßnahmen beachten, Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen) zur Reduktion des Infektionsrisikos in allen Studienarmen berücksichtigen. Sofern medizinische Gründe (z. B. Demenz) gegen die Einhaltung der anerkannten Hygieneregeln sprechen, ist dies zu dokumentieren. d. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten

Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2)-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen. Zudem sind gemäß Fachinformation bei der Auswahl der antiviralen Therapie molekulare Test- oder Sequenzierungsdaten zu berücksichtigen, wenn diese zur Verfügung stehen, um eine Anwendung bei SARS-CoV-2-Varianten auszuschließen, die nachweislich eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Casirivimab/Imdevimab aufweisen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass Personen nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 in Kontakt gekommen sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt.

Auch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) des Robert Koch Institut (RKI) empfehlen bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe die aktuelle epidemiologische Lage und die Neutralisationsaktivität gegen die einzelnen Virusvarianten zu berücksichtigen. Bei noch nicht vorliegender Mutationsanalyse soll die Wahl der Therapie dabei nach der aktuellen epidemiologischen Situation gerichtet werden, um die Therapieeinleitung nicht zu verzögern. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass eine Anwendung von Casirivimab/Imdevimab i. d. R. nur bei Vorherrschen einer Virusvariante erfolgt, für die von einer ausreichenden Neutralisationsaktivität ausgegangen wird. Derzeit wird die Verwendung von Casirivimab/Imdevimab aufgrund der fehlenden Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante nicht empfohlen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie R10933-10987-COV-2069 (nachfolgend als Studie COV-2069 bezeichnet) herangezogen. Die Studie COV-2069 ist eine, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Casirivimab/Imdevimab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Erwachsene, Jugendliche und Kinder nach Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person.

In der Studie COV-2069 wurden asymptomatische Erwachsene, Jugendliche und Kinder untersucht, die im eigenen Haushalt Kontakt zu einer an SARS-CoV-2 infizierten Person (im Folgenden Indexfall) hatten. Der Indexfall musste positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden sein. Der Einschluss der Kontaktperson musste innerhalb von 96 Stunden nach Probenentnahme für den diagnostischen Test des Indexfalls erfolgen.

Zu Studieneinschluss wurde der Serostatus der Kontaktpersonen bez. SARS-CoV-2-Antikörpern untersucht. Der Einschluss erfolgte jedoch unabhängig vom Ergebnis dieser Untersuchung, sodass sowohl Personen mit negativem als auch solche mit positivem Serostatus

in die Studie eingeschlossen werden konnten. Personen mit einem positiven SARS-CoV-2 quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-qPCR)-Test oder positiven SARS-CoV-2-Serologietest zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Studieneinschluss (nach Angaben der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers) waren hingegen von der Teilnahme an der Studie COV-2069 ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen waren Personen, bei denen eine respiratorische Erkrankung mit Anzeichen / Symptomen einer SARS-CoV-2 Infektion nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss vorlag. Darüber hinaus waren Personen von der Teilnahme an der Studie COV-2069 ausgeschlossen, die mindestens eine Impfung mit einem in Prüfung befindlichen oder zugelassenen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 erhalten haben. In der Studie wurden demzufolge ausschließlich Personen ohne Impfschutz untersucht.

Insgesamt wurden 3298 Erwachsene, Jugendliche und Kinder eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab oder Placebo zugeordnet. Die Randomisierung wurde für Erwachsene und Jugendliche stratifiziert nach Studienzentrum, Testergebnis des lokalen diagnostischen Tests auf SARS-CoV-2 und Altersgruppen (≥ 12 bis < 18 Jahre, ≥ 18 bis < 50 Jahre oder ≥ 50 Jahre) durchgeführt. Um Verzögerungen bei der Randomisierung zu vermeiden, erfolgte diese stratifiziert nach dem Testergebnis eines lokalen diagnostischen Tests. Für die Zuordnung der Personen zu den Kohorten der Studie wurde das Ergebnis eines RT-qPCR-Tests des Zentrallabors, der zu Studienbeginn zusätzlich durchgeführt wurde, herangezogen. Je nach Ergebnis dieses RT-qPCR-Tests und des Alters wurden die Personen gemäß Studienplanung den folgenden Kohorten zugeteilt:

- Kohorte A: SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ zu Studienbeginn, ≥ 12 Jahre
- Kohorte A1: SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ zu Studienbeginn, < 12 Jahre
- Kohorte B: SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiv zu Studienbeginn, ≥ 12 Jahre
- Kohorte B1: SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiv zu Studienbeginn, < 12 Jahre

Personen mit unbestimmtem SARS-CoV-2-Infektionsstatus wurden einer weiteren separaten Kohorte zugeteilt. Gemäß Studienplanung war zudem eine getrennte Betrachtung der Personen je nach Serostatus (positiv oder negativ) vorgesehen.

Die Kohorten A1 und B1 umfassen mit Kindern < 12 Jahre Personen, für die Casirivimab/Imdevimab nicht zugelassen ist, und sind für die vorliegende Nutzenbewertung damit nicht relevant.

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers ausschließlich getrennte Auswertungen zu Kohorte A und Kohorte B vor. Dabei gehen jeweils alle Personen unabhängig vom Serostatus in den Analysen ein. Eine gemeinsame Analyse der Kohorten A und B wird bei qualitativer Betrachtung der Ergebnisse des wesentlichen Morbiditätsendpunkts der beiden Kohorten als nicht sinnvoll eingeschätzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen

zu Kohorte A (SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ zu Studienbeginn) und Kohorte B (SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiv zu Studienbeginn) separat betrachtet.

Casirivimab/Imdevimab wurde an Tag 1 der Studie entsprechend der Fachinformation einmalig subkutan verabreicht. Eine Verabreichung per Infusion, die gemäß Fachinformation ebenfalls möglich wäre, wurde in der Studie COV-2069 nicht untersucht. Die Personen im Vergleichsarm erhielten entsprechend Placebo.

Die Beobachtung für Endpunkte der Kategorie Morbidität betrug 28 Tage (Efficacy Assessment Period [EAP]). Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden darüber hinaus bis zur letzten Studienvsiste an Tag 225 nachbeobachtet. Personen die innerhalb der EAP mittels RT-qPCR SARS-CoV-2 positiv getestet wurden, wurden für Endpunkte der Kategorie Morbidität solange beobachtet, bis sie 2 negative RT-qPCR-Tests hatten oder bis zum Abklingen der COVID-19 Symptome, je nachdem was später eintraf, auch wenn dies in die Nachbeobachtungsphase fiel (nach Tag 29).

Primärer Endpunkt der Studie war für Kohorte A der Anteil an Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion bzw. für Kohorte B der Anteil an Personen, die 14 Tage nach positivem RT-qPCR-Test eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion entwickeln. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und UEs.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten festgelegt.

Das beobachtende Abwarten wurde in der Studie COV-2069 operationalisiert als eine Nachbeobachtungsstrategie. Zudem wurde aus Gründen der Verblindung im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht. Die Nachbeobachtung umfasste laut Studienprotokoll bis Tag 29 wöchentliche RT-qPCR-Tests auf SARS-CoV-2, die Erhebung von UEs, sowie im Falle eines positiven RT-qPCR-Test die Erhebung von Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, ob die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Rahmen der Teilnahme an der Studie auf präventive Maßnahmen, wie z. B. im Haushalt eine Maske zu tragen oder räumliche Isolation, hingewiesen wurden, um das Risiko für eine SARS-CoV-2 Infektion zu reduzieren. Im Dossier liegen ebenfalls keine Angaben dazu vor, ob im Verlauf der Studie eine Maske im Haushalt getragen oder sonstige präventive Maßnahmen getroffen wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird jedoch davon ausgegangen, dass die Umsetzung von präventiven Maßnahmen in der Studie COV-2069 den Versorgungskontext widerspiegelt. Daher ergibt sich aus den fehlenden Angaben für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz.

Bei symptomatischer COVID-19-Erkrankung konnte eine Therapie gemäß lokalen Richtlinien nach Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes initiiert werden.

Einschränkungen bezüglich der einzusetzenden Medikamente waren gemäß Studienplanung für symptomatische Patientinnen und Patienten nicht vorgesehen.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie COV-2069 hinreichend umgesetzt.

Datenschnitte

Die Studie COV-2069 ist bereits abgeschlossen. Es wurden 3 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 11.03.2021 (primäre Analyse): präspezifiziert für alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer die bis zum 28.01.2021 randomisiert waren und die EAP vollständig abgeschlossen haben
- 2. Datenschnitt vom 01.07.2021: Datenschnitt auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA)
- 3. Datenschnitt vom 04.10.2021 (finale Analyse): geplant, wenn die letzte Studienteilnehmerin oder der letzte Studienteilnehmer die Studie abgeschlossen hat

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU eine Aufarbeitung der Ergebnisse für den 2. Datenschnitt vor. Er gibt an, dass der Datenzugang für die finale Analyse verspätet erfolgte und die Ergebnisse des 3. Datenschnitts daher mit der Stellungnahme zur Verfügung gestellt werden. Der Studienbericht zum 3. Datenschnitt wurde vom pU im Dossier bereits vorgelegt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatten über 99 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer die EAP abgeschlossen und es wurden zum 3. Datenschnitt keine weiteren Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer eingeschlossen. Bei den aufgetretenen UEs zeigen sich zwischen den Analysen des 2. und 3. Datenschnitts zudem keine wesentlichen Unterschiede. Somit liefert der 3. Datenschnitt keine relevanten Mehrinformationen gegenüber dem 2. Datenschnitt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse zum 2. Datenschnitt (vom 01.07.2021) herangezogen.

Einschränkungen der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie bereits oben beschrieben waren Erwachsene und Jugendliche mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 aus der Studie COV-2069 ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung aufgrund von Impfungen und ggf. vorangegangener Virusexposition bereits eine vollständige Immunisierung entsprechend der Definition der ständigen Impfkommission (STIKO) auf, wodurch sich das Risiko für eine SARS-CoV-2 Infektion und / oder einen symptomatischen Verlauf der COVID-19-Erkrankung reduziert. Ein vollständiger Impfschutz führt zudem zu einer veränderten Immunantwort nach Kontakt mit SARS-CoV-2. Es ist davon auszugehen, dass bei vollständiger Immunisierung je nach vorliegender Virusvariante nach Kontakt mit einer infizierten Person ggf. gar keine Infektion nachweisbar ist bzw. die COVID-19-Erkrankung milder verläuft. Bei Personen mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein

unzureichendes Impfansprechen, entsprechend der Definition der STIKO, kann allerdings weiterhin ein Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 und / oder einen symptomatischen Verlauf der COVID-19-Erkrankung bestehen, das mit demjenigen von ungeimpften Personen vergleichbar ist. Personen, die kein ausreichendes Impfansprechen zeigen und daher nicht vollständig immunisiert sind, wurden in die Studie COV-2069 nicht eingeschlossen. Ebenso nicht eingeschlossen wurden Personen mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen. Ein Evidenztransfer von den in der Studie COV-2069 eingeschlossenen ungeimpften Personen auf Personengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen, ist jedoch möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Personen uneingeschränkt auf diese Personengruppen übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt. Zu Erwachsenen und Jugendlichen mit vollständiger Immunisierung sind auf Basis der Studie COV-2069 keine Aussagen zum Zusatznutzen möglich.

Darüber hinaus waren aus der Studie COV-2069 Personen ausgeschlossen, die einen positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test oder positiven SARS-CoV-2-Serologietest zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Studieneinschluss hatten, oder bei denen eine respiratorische Erkrankung mit Anzeichen / Symptomen einer SARS-CoV-2 Infektion nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss vorlag. Etwa ein Viertel der in die Studie eingeschlossenen Personen wies trotz dieser Einschränkungen gemäß Einschlusskriterien einen positiven Serostatus zu Studienbeginn auf. Aufgrund der Einschränkungen der Studienpopulation bezüglich Genesener ist anzunehmen, dass in die Studie COV-2069 überwiegend Genesene nach asymptomatischer Infektion eingeschlossen wurden. Daher bleibt unklar, ob die eingeschlossenen Personen mit positivem Serostatus mit Genesenen nach einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung, die im aktuellen Versorgungskontext einen Großteil der Population des vorliegenden Anwendungsgebiets darstellen, vergleichbar sind.

Gemäß Fachinformation zu Casirivimab/Imdevimab sind bei Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass Personen nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 in Kontakt gekommen sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt. Auf Basis der Angaben im Dossier ist unklar, mit welcher Virusvariante des SARS-CoV-2 die in die Studie COV-2069 eingeschlossenen Erwachsenen und Jugendlichen infiziert waren und für wie viele überhaupt eine Genotypisierung des Virus vorlag. Aufgrund des Durchführungszeitraums der Studie in einer früheren Welle der Pandemie (07/2020 bis 10/2021) ist anzunehmen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Erwachsenen und Jugendlichen mit Virusvarianten infiziert war, die vor der Verbreitung der zum Zeitpunkt

der Nutzenbewertung vorherrschende Virusvariante Omikron kursierten. In-vitro-Neutralisationsassays zeigen eine deutlich verringerte Neutralisierungsaktivität von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der Omikron-Virusvariante und deuten damit auf eine geringere Wirksamkeit hin. Von einer Verwendung von Casirivimab/Imdevimab zur Prophylaxe wird bei der Omikron-Variante daher abgeraten.

Zusammenfassend sind auf Basis der Studie COV-2069 Aussagen zum Zusatznutzen für Erwachsene und Jugendliche möglich, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt. Zu Erwachsenen und Jugendlichen mit vollständiger Immunisierung sind auf Basis der Studie COV-2069 keine Aussagen zum Zusatznutzen möglich. Erwachsene und Jugendliche, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 in Kontakt gekommen sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Sowohl das endpunktübergreifende als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie COV-2069 als niedrig eingestuft.

Wie bereits beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie COV-2069 eingeschlossenen ungeimpften Personen auf Personengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der umgeimpften Personen uneingeschränkt auf diese Personengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie COV-2069 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In Kohorte A der Studie COV-2069 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität für SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ getestete Erwachsene und Jugendliche kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In Kohorte B der Studie COV-2069 traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität für SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiv getestete Erwachsene und Jugendliche kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität***symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)***

In Kohorte A und Kohorte B der Studie COV-2069 zeigt sich für den Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Für Kohorte A zeigt sich dieser positive Effekt auch im ergänzend dargestellten Anteil der Personen mit positivem SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test unabhängig von Symptomen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt für SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ oder -positiv getestete Erwachsene und Jugendliche jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Dabei zeigt sich für die beiden Personengruppen eine bedeutsame Heterogenität der Effekte im Interaktionstest ($p_{\text{Int}} < 0,05$). Zudem ergibt sich ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens. Die Ergebnisse zur symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion erhoben mittels der Center for Disease Control and Prevention (CDC)-Definition sind mit den Ergebnissen der breiten Definition vergleichbar.

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19

In Kohorte A der Studie COV-2069 zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungssarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 für SARS-CoV-2 negativ getestete Erwachsene und Jugendliche kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In Kohorte B der Studie COV-2069 zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 für SARS-CoV-2 positiv getestete Erwachsene und Jugendliche ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen***SUEs und schwere UEs***

Bei der Erhebung der schwerwiegenden UEs (SUEs) und der schweren UEs wurden in der Studie COV-2069 erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Der pU legt für diese Endpunkte in Modul 4 A des Dossiers zwar Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor, allerdings bleibt unklar, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von

Casirivimab/Imdevimab nicht verwertbar sind. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und häufigen schweren UEs werden angesichts des geringen Anteils an Personen mit Ereignis in Kohorte A und Kohorte B der Studie COV-2069 jedoch keine negativen Effekte von Casirivimab/Imdevimab in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab infrage stellen können. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs ergibt sich für SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ oder -positiv getestete Erwachsene und Jugendliche jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

In der Studie COV-2069 traten weder in Kohorte A noch in Kohorte B Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf. Daraus ergibt sich für SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ oder -positiv getestete Erwachsene und Jugendliche jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Wie beschrieben erfolgt die Ableitung des Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab getrennt für SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ und SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiv getestete Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg. Erwachsene und Jugendliche, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 in Kontakt gekommen sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Die folgenden Aussagen zum Zusatznutzen gelten zudem ausschließlich für Erwachsene und Jugendliche die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt. Für Erwachsene und Jugendliche mit vollständiger Immunisierung gegen SARS-CoV-2 liegen keine Daten vor. Für diese ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab nicht belegt.

SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ getestete Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht

In der Gesamtschau zeigt sich für die Studienpopulation in Kohorte A ausschließlich ein positiver Effekt von Casirivimab/Imdevimab. Für den Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2-Infektion ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für einige Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Jedoch

werden auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte in einem Ausmaß vermutet, welche einen Zusatznutzen infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ getestete Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht für die Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiv getestete Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht

In der Gesamtschau zeigen sich für die Studienpopulation in Kohorte B ausschließlich positive Effekte von Casirivimab/Imdevimab. Für die Endpunkte symptomatische SARS-CoV-2-Infektion und Hospitalisierung aufgrund COVID-19 ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für einige Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Jedoch werden auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte in einem Ausmaß vermutet, welche einen Zusatznutzen infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für SRAS-CoV-2 RT-qPCR-positiv getestete Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht für die Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab.

Tabelle 3: Casirivimab/Imdevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ^{b, c}	beobachtendes Abwarten ^d	Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung ^e ▪ negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		Erwachsene und Jugendliche mit vollständiger Immunisierung ^f ▪ Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen.

c. Der G-BA geht davon aus, dass die Studienteilnehmer die allgemein anerkannten Hygieneregeln (wie z. B. Abstand einhalten, Hygiene-Maßnahmen beachten, Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen) zur Reduktion des Infektionsrisikos in allen Studienarmen berücksichtigen. Sofern medizinische Gründe (z. B. Demenz) gegen die Einhaltung der anerkannten Hygieneregeln sprechen, ist dies zu dokumentieren.

d. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt.

e. keine Impfung gegen SARS-CoV-2 bzw. keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 gemäß Empfehlungen der STIKO

f. vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 gemäß Empfehlungen der STIKO

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RT-qPCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; STIKO: Ständige Impfkommission

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.