



IQWiG-Berichte – Nr. 1389

**Casirivimab/Imdevimab
(Postexpositionsprophylaxe von
COVID-19) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-47
Version: 1.0
Stand: 12.07.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Casirivimab/Imdevimab (Postexpositionsprophylaxe von COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

19.04.2022

Interne Auftragsnummer

A22-47

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Michael Freitag, Abt. Allgemeinmedizin, Dept. für Versorgungsforschung, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Kirsten Janke
- Marco Knellingen
- Stefan Kobza
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Casirivimab, Imdevimab, COVID-19, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT04452318

Keywords

Casirivimab, Imdevimab, COVID-19, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT04452318

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	14
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	15
2.3.1 Eingeschlossene Studien	16
2.3.2 Studiencharakteristika	16
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	29
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	29
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	32
2.4.3 Ergebnisse	34
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	38
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	39
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	42
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	45
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	45
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	45
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	45
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	45
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	47
3.2.1 Behandlungsdauer	47
3.2.2 Verbrauch	48
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	48
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	48
3.2.6	Versorgungsanteile	49
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	50
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	50
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	51
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
5	Literatur	57
Anhang A	Suchstrategien.....	61
Anhang B	Verabreichte Begleittherapien bis Tag 29 in der Studie COV-2069.....	62
Anhang C	Operationalisierungen des Endpunkts symptomatische SARS-CoV-2-Infektion in der Studie COV-2069 (enge Definition, breite Definition, CDC-Definition von COVID-19-Symptomen)	65
Anhang D	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	66
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab.....	3
Tabelle 3: Casirivimab/Imdevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab.....	14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo	16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo	19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo	24
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo	28
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	30
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo	33
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo	35
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Casirivimab/Imdevimab vs. beobachtendes Abwarten	40
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	42
Tabelle 15: Casirivimab/Imdevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
Tabelle 16: Casirivimab/Imdevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	50
Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	51
Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	52
Tabelle 19: Angaben zu Begleittherapien bis Tag 29 (≥ 2 % der Personen in ≥ 1 Studienarm) – Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo	62
Tabelle 20: Angaben zu Begleittherapien bis Tag 29 (≥ 4 % der Personen in ≥ 1 Studienarm) – Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test Studienbeginn)– RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo	64
Tabelle 21: Operationalisierungen des Endpunkts symptomatische SARS-CoV-2- Infektion in der Studie COV-2069 (enge Definition, breite Definition, CDC- Definition von COVID-19-Symptomen).....	65

Tabelle 22: Häufige UEs – Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	67
Tabelle 23: Häufige SUEs – Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	68
Tabelle 24: Häufige schwere UEs – Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	68
Tabelle 25: Häufige UEs – Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	69
Tabelle 26: Häufige SUEs – Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	69
Tabelle 27: Häufige schwere UEs – Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDC	Center for Disease Control and Prevention
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
EAP	Efficacy Assessment Period
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAKV	Monoklonale-Antikörper-Verordnung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch Institut
RT-qPCR	quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAF	Safety Analysis Set
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
STIKO	Ständige Impfkommission
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>d. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

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 Prüferin oder des Prüfers 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 Behandlungsmethoden. 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 geringerer 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>d. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt.</p> <p>e. keine Impfung gegen SARS-CoV-2 bzw. keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 gemäß Empfehlungen der STIKO</p> <p>f. vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 gemäß Empfehlungen der STIKO</p> <p>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</p>		

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

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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 [3].</p> <p>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.</p> <p>d. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

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 [3] 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 [4,5]. 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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Casirivimab/Imdevimab (Stand zum 15.02.2022)
- bibliografische Recherche zu Casirivimab/Imdevimab (letzte Suche am 15.02.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Casirivimab/Imdevimab (letzte Suche am 15.02.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Casirivimab/Imdevimab (letzte Suche am 15.02.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Casirivimab/Imdevimab (letzte Suche am 27.04.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Neben der vom pU eingeschlossenen Studie R10933-10987-COV-2069 (nachfolgend als Studie COV-2069 bezeichnet) wurde die Studie R10933-10987-COV-20145 (nachfolgend als Studie COV-20145 bezeichnet) identifiziert [6]. Zu dieser Studie legt der pU im Dossier keine Auswertungen vor. In die Studie wurde eine geringe Anzahl an Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingeschlossen, die für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevant sind (11 asymptomatische Personen die Casirivimab/Imdevimab intravenös und 12 asymptomatische Personen die Casirivimab/Imdevimab subkutan erhalten haben). Auf Grund der im Vergleich zur Studie COV-2069 geringen Fallzahl wird jedoch nicht davon

ausgegangen, dass die Studie COV-20145 einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat. Der Ausschluss dieser Studie durch den pU bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher ohne Konsequenzen.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
R10933-10987-COV-2069 (COV-2069 ^c)	ja	ja	nein	ja [7-9]	ja [10]	ja [11,12]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie COV-2069 herangezogen. Der Ausschluss der Studie COV-20145 durch den pU bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenzen (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COV-2069	RCT, doppelblind, parallel	<p>ungeimpfte Erwachsene, Jugendliche und Kinder:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ asymptomatische Haushaltsmitglieder mit Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person (Indexfall)^b ▪ nicht hospitalisiert bzw. keine Hospitalisierung (> 24 h) innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss ▪ kein positiver SARS-CoV-2 Test in der Vergangenheit (selbstberichtet) ▪ keine respiratorische Erkrankung mit Anzeichen / Symptomen einer SARS-CoV-2 Infektion nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss 	<p>gesamte Studienpopulation^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Casirivimab/Imdevimab (N = 1641) ▪ Placebo (N = 1657) <p>Kohorte A (SARS-CoV-2-negativ zu Studienbeginn, ≥ 12 Jahre)^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Casirivimab/Imdevimab (N = 1439) ▪ Placebo (N = 1428) <p>Kohorte A1 (SARS-CoV-2-negativ zu Studienbeginn, < 12 Jahre)^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Casirivimab/Imdevimab (N = 0) ▪ Placebo (N = 1) <p>Kohorte B (SARS-CoV-2-positiv zu Studienbeginn, ≥ 12 Jahre)^f:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Casirivimab/Imdevimab (N = 165) ▪ Placebo (N = 171) <p>Kohorte B1 (SARS-CoV-2-positiv zu Studienbeginn, < 12 Jahre)^g:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Casirivimab/Imdevimab (N = 0) ▪ Placebo (N = 0) 	<p>Screening inklusive Behandlung^g: 1 Tag</p> <p>Beobachtung^h: 225 Tage</p>	<p>112 Studienzentren in Republik Moldau, Rumänien, USA</p> <p>07/2020–10/2021</p> <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11.03.2021 (primäre Analyse)ⁱ ▪ 01.07.2021^j ▪ 04.10.2021 (finale Analyse)^k 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte A: Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion, breite Definition^l ▪ Kohorte B: Anteil der Personen, die 14 Tage nach positivem RT-qPCR-Test eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion, breite Definition^l, entwickeln <p>sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Randomisierung musste innerhalb von 96 Stunden nach Entnahme der SARS-CoV-2-positiven Probe des Indexfalles erfolgen.</p> <p>c. Insgesamt wurden 3298 Personen randomisiert. Gemäß Studienplanung erfolgte je nach Ergebnis des RT-qPCR-Tests des Zentrallabors zu Studienbeginn und des Alters der Personen die Zuordnung in unterschiedliche Kohorten: Kohorte A (SARS-CoV-2 negativ zu Studienbeginn, ≥ 12 Jahre, N = 2871), Kohorte A1 (SARS-CoV-2 negativ zu Studienbeginn, < 12 Jahre, N = 1), Kohorte B (SARS-CoV-2 positiv zu Studienbeginn, ≥ 12 Jahre, N = 339), Kohorte B1 (SARS-CoV-2 positiv zu Studienbeginn, < 12 Jahre, N = 0). Personen mit unbestimmtem SARS-CoV-2-Status (N = 87) wurden einer separaten Kohorte zugeteilt. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers ausschließlich separate Auswertungen zu Kohorte A und Kohorte B vor.</p> <p>d. Die ersten 554 Personen, die Kohorte A zugeteilt wurden, wurden in eine geplante, deskriptive Analyse einbezogen, um die Annahmen für die Fallzahlplanung zu überprüfen (Administrative Assessment). Diese Personen gehen in die Auswertungen zu UEs ein (SAF, Casirivimab/Imdevimab: N = 1439, Placebo: N = 1428) nicht jedoch in die Auswertungen zu weiteren Endpunkten (FAS, Casirivimab/Imdevimab: N = 1174, Placebo: N = 1143). Aus den Auswertungen zu UEs wurden 4 Personen ausgeschlossen, die keine Behandlung erhielten.</p> <p>e. Kohorte A1 und Kohorte B1 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und werden in den nachfolgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. In den Auswertungen zu UEs wurde 1 Person ohne Behandlung nicht berücksichtigt (SAF, Casirivimab/Imdevimab: N = 165, Placebo: N = 170), in den Auswertungen zu weiteren Endpunkten wurde diese Person berücksichtigt (FAS, Casirivimab/Imdevimab: N = 165, Placebo: N = 171). 3 Personen in Kohorte B wurden aufgrund des Vorliegens von Symptomen nicht behandelt und aus den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>g. Screening und Randomisierung sollten gemäß Studienplanung am gleichen Tag erfolgen. Die Studienmedikation wurde nach Abschluss der Untersuchungen zum Studieneinschluss verabreicht.</p> <p>h. Die Beobachtung gliedert sich in eine 28-tägige Phase für Endpunkte der Kategorie Morbidität (EAP) gefolgt von einer 197-tägigen Nachbeobachtung für UEs.</p> <p>i. präspezifiziert für alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer die bis zum 28.01.2021 randomisiert waren und die EAP vollständig abgeschlossen haben</p> <p>j. Datenschnitt auf Anforderung der FDA</p> <p>k. Datenschnitt war geplant, wenn die letzte Studienteilnehmerin oder der letzte Studienteilnehmer die Studie abgeschlossen hat.</p> <p>l. Der pU legt zu dem Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2-Infektion 3 verschiedene Operationalisierungen vor, die auf unterschiedlichen Kriterien für das Vorliegen von Symptomen beruhen (breite Definition, enge Definition und CDC-Definition, siehe auch Abschnitt 2.4.1).</p> <p>CDC: Center for Disease Control and Prevention; EAP: Efficacy Assessment Period; FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl randomisierter Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-qPCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SAF: Safety Analysis Set; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
COV-2069	Casirivimab/Imdevimab 1200 mg (600 mg/600 mg), s. c., einmalig an Tag 1 ^a	Placebo s. c., einmalig an Tag 1 ^a
	Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.	
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ in der klinischen Prüfung befindliche oder zugelassene^c SARS-CoV-2-Impfstoffe ▪ in der klinischen Prüfung befindliche oder zugelassene passive Antikörper für eine SARS-CoV-2-Prophylaxe ▪ Hydroxychloroquin / Chloroquin zur Prophylaxe oder Behandlung von COVID19 ▪ ≤ 60 Tage vor Screening und während der Studie: Remdesivir oder Anti-SARS-virale Medikamente 	
<p>a. Die Verabreichung der Studienmedikation musste innerhalb von 96 Stunden nach Probenentnahme für den diagnostischen Test des Indexfalls erfolgen.</p> <p>b. gilt nur bei Verwendung zur Prophylaxe bei nicht SARS-CoV-2-Infizierten oder asymptomatischen SARS-CoV-2 Infizierten; Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2 Infektionen konnten nach dem jeweiligen lokalen Standard behandelt werden</p> <p>c. Zugelassene SARS-CoV-2 Impfstoffe waren in der Nachbeobachtungsphase erlaubt (während der EAP untersagt).</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EAP: Efficacy Assessment Period; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; s. c.: subkutan</p>		

Die Studie COV-2069 ist eine randomisierte, doppelblinde 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 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, wurde aber nicht in die Studie eingeschlossen. Der Einschluss der Kontaktperson musste innerhalb von 96 Stunden nach Probenentnahme für den diagnostischen Test des Indexfalls erfolgen. Darüber hinaus mussten die Kontaktpersonen bis mindestens Tag 29 der Studie mit dem Indexfall zusammenleben. Dementsprechend wurden in der Studie keine hospitalisierten Personen betrachtet, und es wurde ausschließlich die ambulante Anwendung von Casirivimab/Imdevimab zur Postexpositionsprophylaxe untersucht. Anderweitige Kontaktpersonen abgesehen von Haushaltskontakten wurden in der Studie nicht untersucht.

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 Prüfarztes 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 die Analysen zu den einzelnen Kohorten 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 (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.3). 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) daher separat betrachtet.

Gemäß Studienplanung war eine Zwischenauswertung vorgesehen, um die Annahmen, die für die Fallzahlplanung getroffen wurden, zu überprüfen (Administrative Assessment). Diese

deskriptive Analyse basierte auf den ersten 554 Personen, die in Kohorte A eingeschlossen wurden. Das Studienpersonal als auch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer blieben hierbei verblindet. Der Sponsor (das Statistik- und Analyseteam) wurde jedoch entblindet. Laut pU wurden, um die Integrität der laufenden Studie zu wahren, die in der administrativen Bewertung untersuchten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer von weiteren Analysen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität ausgeschlossen, sind jedoch Teil der Population für die Analyse von UEs. Hieraus resultiert für Kohorte A die Analysepopulation zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität (Full Analysis Set [FAS], Casirivimab/Imdevimab: N = 1174, Placebo: N = 1143), sowie die Analysepopulation zu UEs (Safety Analysis Set [SAF], Casirivimab/Imdevimab: N = 1439, Placebo: N = 1428). Grundsätzlich sind die Daten der in der administrativen Bewertung untersuchten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer auch für die Endpunkte der Morbidität für die Nutzenbewertung relevant. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass das Vorgehen des pU nicht zu einer systematischen Verzerrung führt, da beide Therapiearme gleichermaßen betroffen sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt das Vorgehen des pU daher ohne Konsequenz. Die vom pU vorgelegten Auswertungen für Kohorte A auf Basis des FAS bzw. SAF für die verschiedenen Endpunktkategorien werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Casirivimab/Imdevimab wurde an Tag 1 der Studie entsprechend der Fachinformation einmalig subkutan verabreicht [3]. Eine Verabreichung per Infusion, die gemäß Fachinformation ebenfalls möglich wäre, wurde in der Studie COV-2069 nicht untersucht [3]. 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. Für die Definition einer symptomatischen SARS-CoV-2 Infektion wurde jeweils die breite Definition herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.1). 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-Tests 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 hinreichend 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. Die in der Studie COV-2069 am häufigsten verabreichten Begleitmedikationen sind in Anhang B dargestellt. Im Allgemeinen erhielten etwa die Hälfte der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im gesamten Studienverlauf eine Begleitmedikation. Die hierbei verwendeten Wirkstoffe spiegeln primär die Therapien der verschiedenen Grunderkrankungen der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wieder und sind zwischen den beiden Studienarmen und Kohorten vergleichbar. Darüber hinaus wurden auch entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe als mögliche Begleittherapien einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung verabreicht.

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

Datenschnitte

Die Studie COV-2069 ist bereits abgeschlossen. Nach dem Administrative Assessment 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 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.

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Erwachsenen und Jugendlichen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)		Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo
	N ^a = 1174	N ^a = 1143	N ^a = 165	N ^a = 171
COV-2069				
Alter [Jahre], MW (SD)	42 (16)	42 (16)	39 (18)	42 (18)
Altersgruppe [Jahre], n (%)				
12–17	52 (4)	47 (4)	23 (14)	20 (12)
18–49	711 (61)	692 (61)	87 (53)	91 (53)
≥ 50	411 (35)	404 (35)	55 (33)	60 (35)
Geschlecht [w / m], %	54 / 46	51 / 49	48 / 52	56 / 44
Land, n (%)				
USA	1087 (93)	1061 (93)	147 (89)	151 (88)
nicht-USA ^b	87 (7)	82 (7)	18 (11)	20 (12)
Gewicht [kg], MW (SD)	81,3 (19,5)	81,9 (19,9)	82,8 (21,7)	78,8 (19,5)
Anzahl der Haushalte ^c mit Studienteilnehmerinnen / Studienteilnehmern im gleichen Haushalt, n (%)				
1 Teilnehmerin / Teilnehmer im Haushalt	671 (64,5)	682 (66,5)	104 (65,8)	107 (64,8)
2 Teilnehmerinnen / Teilnehmer im gleichen Haushalt	252 (24,2)	238 (23,2)	33 (20,9)	41 (24,8)
3 Teilnehmerinnen / Teilnehmer im gleichen Haushalt	80 (7,7)	70 (6,8)	11 (7,0)	10 (6,1)
4 Teilnehmerinnen / Teilnehmer im gleichen Haushalt	22 (2,1)	22 (2,1)	7 (4,4)	4 (2,4)
> 4 Teilnehmerinnen / Teilnehmer im gleichen Haushalt	15 (1,4)	14 (1,4)	3 (1,9)	3 (1,8)
Haushaltsgröße, n (%)				
2 Personen	446 (38,0)	413 (36,1)	66 (40,0)	75 (43,9)
> 2 Personen	728 (62,0)	729 (63,8)	99 (60,0)	96 (56,1)
andere / unklar	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Risikofaktor ^d , n (%)				
ja	315 (26,8)	307 (26,9)	45 (27,3)	54 (31,6)
nein	859 (73,2)	836 (73,1)	120 (72,7)	117 (68,4)
Serostatus ^e , n (%)				
seropositiv	276 (23,5)	251 (22,0)	49 (29,7)	43 (25,1)
seronegativ	841 (71,6)	842 (73,7)	108 (65,5)	114 (66,7)
anderer / unklar	57 (4,9)	50 (4,4)	8 (4,8)	14 (8,2)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)		Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo
	N ^a = 1174	N ^a = 1143	N ^a = 165	N ^a = 171
keiner trägt im Haushalt zu Studienbeginn eine Maske, n (%)				
ja	638 (54,3)	567 (49,6)	86 (52,1)	88 (51,5)
nein	528 (45,0)	566 (49,5)	76 (46,1)	79 (46,2)
unbekannt oder nicht berichtet ^f	8 (0,7)	10 (0,9)	3 (1,8)	4 (2,3)
geteiltes Schlafzimmer mit der Kontaktperson zu Studienbeginn				
ja	353 (30,1)	355 (31,3)	69 (41,8)	78 (45,6)
nein	816 (69,5)	777 (68,0)	94 (57,0)	88 (51,5)
unbekannt oder nicht berichtet ^f	5 (0,4)	11 (1,0)	2 (1,2)	5 (2,9)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch, n (%) ^g	6 (0,5)	4 (0,3)	0 (0)	2 (1,1)
<p>a. Anzahl randomisierter Personen in der FAS-Population. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. jeweils 1 Studienzentrum in Rumänien und Republik Moldau</p> <p>c. Die Anzahl der Haushalte beträgt in Kohorte A insgesamt: Interventionsarm N = 1040; Kontrollarm N = 1026; in Kohorte B: Interventionsarm N = 158; Kontrollarm N = 165</p> <p>d. „ja“ wenn mindestens einer der folgenden Risikofaktoren erfüllt ist: ≥ 65 Jahre alt, BMI ≥ 35 kg/m², chronische Nierenerkrankung, Diabetes, immunsuppressive Erkrankung, immunsuppressive Behandlung, ≥ 55 Jahre alt und Herz-Kreislauf-Erkrankung, Bluthochdruck oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung</p> <p>e. Es wurden 3 Antikörpertests für serologische Untersuchungen verwendet: EuroImmun anti-S IgA, EuroImmun anti-S IgG und Abbott anti-N IgG (Architect). Seronegativ ist definiert, wenn alle verfügbaren Testergebnisse negativ sind. Seropositiv ist definiert, wenn 1 oder mehrere verfügbare Testergebnisse positiv sind. Als andere / unklar ist definiert, wenn der Serostatus weder positiv noch negativ (z. B. grenzwertiges Ergebnis) oder unbekannt ist. Angaben zu den Schwellenwerten, ab wann eine Person als seropositiv gewertet wurde, liegen nicht vor.</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. bezogen auf die EAP</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; m: männlich; EAP: Efficacy Assessment Period; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl Personen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Personen in der FAS-Populationen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-qPCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				

Die Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen Kohorte A und Kohorte B sind hinreichend vergleichbar. Die Personen waren im Mittel etwa 42 Jahre alt, bei nahezu ausgeglichener Geschlechterverteilung. Der Großteil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden in den USA eingeschlossen. Etwa ein Viertel der untersuchten Personen war zu Studienbeginn SARS-CoV-2 seropositiv. In etwa einem Drittel der Haushalte nahm mehr als

1 Person an der Studie teil. In etwa 40 % der Haushalte lebten mit 2 Personen nur der Indexfall und der Studienteilnehmer oder die Studienteilnehmerin.

In circa der Hälfte der Haushalte wurde zu Studienbeginn keine Maske getragen und etwa 30 % bis 40 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer teilten sich ein gemeinsames Schlafzimmer mit dem Indexfall. In der Studie COV-2069 wurden die anerkannten Hygieneregeln damit zu Studienbeginn nur in einem Teil der Haushalte umgesetzt.

In keinem der Studienarme kam es zu einem vorzeitigen Therapieabbruch. Studienabbrüche sind während der EAP vereinzelt aufgetreten.

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 Impfkommision (STIKO) [13] 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 [13,14]. Bei Personen mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen, entsprechend der Definition der STIKO [13], 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 (siehe Abschnitt 2.4.2). 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 Prüfarztin

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 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 [3]. 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. (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt 2.2). 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 [4,5].

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.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
COV-2069	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COV-2069 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie COV-2069 auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an und begründet dies mit der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika der Studienpopulation und der für eine SARS-CoV-2-Infektion suszeptiblen deutschen Bevölkerung. Er beschreibt dazu, dass hauptsächlich Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer kaukasischen Herkunft eingeschlossen wurden, ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vorlag und eine breite Altersspanne abgedeckt ist.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse unter Berücksichtigung der aktuell vorherrschenden Virusvariante ist aus Sicht des pU eine auf eine Virusvariante (und die respektive Neutralisationsfähigkeit von Casirivimab/Imdevimab) und ihre Behandlung gestützte Betrachtungsweise sinnvoll. Daraus ergeben sich aus Sicht des pU 2 Fallkonstellationen:

1. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante und
2. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante wie z. B. Omikron nicht.

Nach Angabe des pU kann Casirivimab/Imdevimab im 1. Fall angewendet werden, während im 2. Fall Casirivimab/Imdevimab gemäß den Hinweisen in den Therapieempfehlungen der Fachgruppe-COVRIIN bzw. den Hinweisen des PEI und den Hinweisen in der Fachinformation nicht angewendet wird [3,4,15]. Zusammenfassend ist aus Sicht des pU bezüglich der Virusvariante daher immer von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der Studie COV-2069 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen, während sich die Anzahl der profitierenden Personen im Laufe des Pandemiegeschehens unter Berücksichtigung der vorherrschenden Virusvariante fortlaufend ändert.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Die insgesamt eingeschränkte Übertragbarkeit auf die aktuelle Pandemiesituation in Deutschland ist im vorangegangenen Abschnitt detailliert erläutert.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - symptomatische SARS-CoV-2-Infektion
 - Hospitalisierung aufgrund von COVID-19
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs, operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grad ≥ 3
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion ^b	Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
COV-2069	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^f	nein ^f	ja ^g	nein ^h
<p>a. Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 225</p> <p>b. Eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion ist definiert als positiver RT-qPCR-Test aus dem Zentrallabor in Verbindung mit dem Auftreten von COVID-19-Symptomen innerhalb von ± 14 Tagen von einem positiven Testergebnis während der EAP. Für Kohorte B konnte der Test zu Studienbeginn bereits vorliegen oder es konnte ein erneuter positiver Test innerhalb der EAP auftreten.</p> <p>c. Der pU macht keine weiteren Angaben zur Operationalisierung (z. B. zu einem zeitlichen Mindestkriterium).</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>e. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>f. Die Auswertungen sind nicht verwertbar, weil der pU keine Angaben dazu vorlegt, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen eingestuft und aus den Analysen ausgeschlossen hat (siehe nachfolgenden Text).</p> <p>g. Es sind keine UEs aufgetreten, die zum Abbruch führten.</p> <p>h. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs identifiziert.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAP: Efficacy Assessment Period; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Morbidität

Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion

Für eine symptomatischen SARS-CoV-2 Infektion musste gemäß Studienplanung ein positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test des Zentrallabors innerhalb der EAP vorliegen, in Verbindung mit dem Auftreten von Symptomen innerhalb von ± 14 Tagen des positiven Testergebnisses. Die Symptome konnten hierbei auch außerhalb der EAP auftreten. Der pU legt zu dem Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2-Infektion 3 verschiedene Operationalisierungen vor, die auf unterschiedlichen Kriterien für das Vorliegen von Symptomen beruhen:

- breite Definition
- enge Definition
- Center for Disease Control and Prevention (CDC)-Definition

In Anhang C findet sich eine detaillierte Darstellung der Kriterien, die für die jeweilige Definition vorliegen mussten. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die symptomatische SARS-CoV-2-Infektion operationalisiert mittels der breiten Definition herangezogen. Diese Operationalisierung umfasst eine größere Anzahl an möglichen COVID-19-Symptomen und bildet somit das klinisch variable Bild von COVID-19 besser ab. Die breite Definition entspricht auch der primären Definition gemäß Studienplanung. Laut pU wurde die CDC-Definition ergänzt, um die Vergleichbarkeit zu anderen Studien im selben Anwendungsgebiet zu gewährleisten. Diese Operationalisierung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse zwischen der CDC- und der breiten Definition sind für den Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2-Infektion vergleichbar (siehe Tabelle 12).

Darüber hinaus wird die mittels RT-qPCR-Test nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion unabhängig von Symptomen ergänzend dargestellt, da diese Operationalisierung für das vorliegende Anwendungsgebiet der Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 über die symptomatische SARS-CoV-2-Infektion hinausgehende Informationen liefert.

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 / aufgrund jeglicher Ursache

Zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 legt der pU im Dossier Auswertungen zum Anteil der Personen mit einem Ereignis vor, das auf eine Bestätigung der SARS-CoV-2-Infektion mittels RT-qPCR-Test innerhalb der EAP zurückgeht. Aus den Studienunterlagen und den Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers geht nicht hervor, unter welchen Bedingungen eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 erfolgte. Zudem bleibt unklar, ob die Hospitalisierung mit einem zeitlichen Mindestkriterium wie z. B. einer Mindestdauer von 24 h verbunden war. Angaben zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache liegen im Dossier nicht vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung nach Ermessen des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin erfolgte. Zudem ist auf Basis von Angaben zur Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19, die der pU in Modul 4 A des Dossiers vorlegt, anzunehmen, dass es sich bei den aufgetretenen Ereignissen überwiegend um nicht kurzfristige Aufenthalte im Krankenhaus handelt.

Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zur Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19 vor. Zu den täglichen Verpflichtungen zählten gemäß Studienplanung Arbeit (bei Erwerbstätigen), Schule, Tagesbetreuung, oder familiäre Verpflichtungen / Verantwortlichkeiten (Kinderbetreuung oder Betreuung älterer Menschen). Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Postexpositionsprophylaxe ist das primäre Behandlungsziel das Verhindern einer symptomatischen Infektion mit SARS-CoV-2. Die Dauer der Symptome und die damit einhergehende Anzahl versäumter täglicher Verpflichtungen liefern zudem keine aussagekräftigen Informationen dazu, inwiefern die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer durch die Infektion eingeschränkt wurden. So

werden in den vom pU vorgelegten Auswertungen nicht alle Aktivitäten des täglichen Lebens abgebildet, sondern ausschließlich tägliche Verpflichtungen. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die keine täglichen Verpflichtungen haben, aber anderen Aktivitäten nicht nachgehen konnten, werden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Dabei bleibt unklar, wie viele Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer täglichen Verpflichtungen nachgingen bzw. wie viele dies nicht taten. Zudem bleibt unklar, inwiefern die Einschränkung ggf. bei einem Teil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zumindest zeitweise nicht mit dem Vorliegen einer Symptomatik, sondern ausschließlich mit dem Vorliegen eines positiven SARS-CoV-2 PCR-Tests und damit einhergehenden Quarantäne-Regelungen verbunden war. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht relevant.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Bei der Erfassung der SUEs und der schweren UEs wurden in der Studie COV-2069 neben therapiebezogenen UEs auch Ereignisse erfasst, die der Symptomatik der COVID-Erkrankung zuzuordnen sind. Der pU legt für die Endpunkte SUEs und schwere UEs in Modul 4 A des Dossiers zwar Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor. Allerdings legt er keine Informationen dazu vor, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen einstuft und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen müssen die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ausgewertet werden. Auf Basis der vorliegenden Angaben bleibt unklar, ob alle Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung zuzuordnen sind, aus den Analysen ausgeschlossen wurden. Die vorliegenden Auswertungen zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht verwertbar.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Studienbene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität ^a	Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion ^b	Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
COV-2069									
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	N	N	N	N	– ^e	– ^f	– ^f	N ^g	–
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	N	N	N	N	– ^e	– ^f	– ^f	N ^g	–

a. Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 225
b. Eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion ist definiert als positiver RT-qPCR-Test aus dem Zentrallabor in Verbindung mit dem Auftreten von COVID-19-Symptomen innerhalb von ± 14 Tagen von einem positiven Testergebnis während der EAP. Für Kohorte B konnte der Test zu Studienbeginn bereits vorliegen oder es konnte ein erneuter positiver Test innerhalb der EAP auftreten.
c. Der pU macht keine weiteren Angaben zur Operationalisierung (z. B zu einem zeitlichen Mindestkriterium).
d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
e. Endpunkt nicht erhoben
f. Der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft (siehe Abschnitt 2.4.1).
g. Es sind keine UEs aufgetreten, die zum Abbruch führten.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAP: Efficacy Assessment Period; H: hoch; N: niedrig; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig bewertet.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aus der Studie COV-2069 liegen wie bereits beschrieben ausschließlich Daten zu Erwachsenen und Jugendlichen vor, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Effekte auf Personen, übertragbar sind, bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt. Für Personen mit vollständiger

Immunisierung sind keine Aussagen möglich (siehe auch Abschnitt 2.3.2). Die nachfolgende Einschätzung zur Aussagesicherheit bezieht sich daher ausschließlich auf Erwachsene und Jugendliche die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunsierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt. Personen 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.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie COV-2069 eingeschlossenen ungeimpften Personen auf Personengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunsierung erreichen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften 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.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Casirivimab/Imdevimab mit Placebo zur Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen sind in Anhang D dargestellt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt keine Darstellung, da in der Studie COV-2069 in Kohorte A und B keine Ereignisse aufgetreten sind, die zum Abbruch führten.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Casirivimab/ Imdevimab		Placebo		Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	
COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021)					
Mortalität					
Gesamtmortalität (bis Tag 225)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	1174	3 (0,3)	1143	1 (0,1)	2,92 [0,30; 28,04]; 0,530
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test Studienbeginn)	165	0 (0)	171	0 (0)	–
Morbidität					
symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	1174	15 (1,3)	1143	78 (6,8)	0,19 [0,11; 0,32]; < 0,001
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	165	35 (21,2)	171	59 (34,5)	0,61 [0,43; 0,88]; 0,007
symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (CDC Definition; ergänzend dargestellt)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	1174	9 (0,8)	1143	61 (5,3)	0,14 [0,07; 0,29]; < 0,001
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	165	32 (19,4)	171	55 (32,2)	0,60 [0,41; 0,88]; 0,009
positiver SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test unabhängig von Symptomen (ergänzend dargestellt)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	1174	56 (4,8)	1143	145 (12,7)	0,38 [0,28; 0,51]; < 0,001
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)				nicht zutreffend	

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Casirivimab/ Imdevimab		Placebo		Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 (bis Tag 29)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	1174	0 (0)	1143	1 (0,1)	0,32 [0,01; 7,96] ^b ; 0,369
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	165	0 (0)	171	4 (2,3)	- ^c ; 0,049
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)</i>			<i>keine verwertbaren Daten^d</i>		
SUEs			keine verwertbaren Daten ^d		
schwere UEs ^e			keine verwertbaren Daten ^d		
Abbruch wegen UEs					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	1439	0	1428	0	–
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	165	0	170	0	–
<p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [16]) b. eigene Berechnung, asymptotisch c. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ d. Der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft (siehe Abschnitt 2.4.1). e. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RT-qPCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe auch Abschnitt 2.4.2).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zu Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) und Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) separat betrachtet. Eine gemeinsame Analyse der Kohorten A

und B wird bei qualitativer Betrachtung der Ergebnisse der beiden Kohorten als nicht sinnvoll eingeschätzt. Für den maßgeblichen Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2 Infektion zeigt sich eine bedeutsame Heterogenität der Effekte im Interaktionstest ($p_{\text{Int}} < 0,05$). Daher erfolgt eine getrennte Bewertung und Ableitung des Zusatznutzens für SARS-CoV-2 negativ und SARS-CoV-2 positiv getestete Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg.

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 (siehe Abschnitt 2.5.1). Die Ergebnisse zur symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion erhoben mittels 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 Behandlungsmethoden. 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 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 (siehe Anhang D) 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 geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (12-17 Jahre vs. 18-49 Jahre vs. ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht waren für den primären Endpunkt der Studie präspezifiziert. Der pU legt Subgruppenanalysen für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese aus schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

symptomatische SARS-CoV-2 Infektion

Der pU legt im Dossier keine Informationen zur Einschätzung des Schweregrads der aufgetretenen Ereignisse vor. In der Studie COV-2069 erfolgte nur bei wenigen Patientinnen und Patienten eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19. Daher wird davon ausgegangen, dass die in den Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2 Infektion eingehenden Ereignisse eher

nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Deshalb wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19

Ereignisse, die eine stationäre Behandlung erfordern, sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher wird der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Casirivimab/Imdevimab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität		
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	0,3 % vs. 0,1 % RR: 2,92 [0,30; 28,04] p = 0,530	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)		
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	1,3 % vs. 6,8 % RR: 0,19 [0,11; 0,32] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	21,2 % vs. 34,5 % RR: 0,61 [0,43; 0,88] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Casirivimab/Imdevimab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19		
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	0 % vs. 0,1 % RR: 0,32 [0,01; 7,96] p = 0,369	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	0 % vs. 2,3 % RR: – ^c p = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: gering ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Daten nicht verwertbar	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	Daten nicht verwertbar	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs		
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>d. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. Das Ausmaß wird aufgrund der Größe des p-Werts als gering eingestuft.</p> <p>COVID-19: Coronavirus Disease-2019; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; RT-qPCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Effekte gelten nur für Personen, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt.	
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisierung aufgrund von COVID-19: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Effekte gelten nur für Personen, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt. COVID-19: Coronavirus Disease-2019; RT-qPCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Wie in Abschnitt 2.4.3 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 den positiven Effekt 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 die positiven Effekte infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für SARS-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 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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 [3].</p> <p>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.</p> <p>d. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt.</p> <p>e. keine Impfung gegen SARS-CoV-2 bzw. keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 gemäß Empfehlungen der STIKO [13]</p> <p>f. vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 gemäß Empfehlungen der STIKO [13]</p> <p>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</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Population des vorliegenden Anwendungsgebiets unabhängig von der Immunisierung oder vom Vorliegen eines positiven oder negativen SARS-CoV-2-RT-qPCR-Tests ableitet.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

In den Abschnitten 3.1 bis 3.2.6 sowie 4.3 und 4.4 sind von der Bezeichnung Patientinnen und Patienten alle Personen mit SARS-CoV-2-Exposition umfasst.

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung COVID-19 nachvollziehbar und plausibel.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen von Casirivimab/Imdevimab. Demnach wird Casirivimab/Imdevimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet [3]. Gemäß der Fachinformation ist zusätzlich zu beachten, dass bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen sind. Dies entspricht den Angaben des pU.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 thematisiert, zeigen in-vitro-Neutralisationsassays für die Virus-Variante Omikron eine deutlich verringerte Neutralisierungsaktivität bei Casirivimab/Imdevimab gegenüber der Omikron-Variante und deuten damit auf eine geringere Wirksamkeit hin.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU sind antivirale Medikamente zur Prophylaxe und Verhinderung (symptomatischer) Infektionen für diejenigen Teile der Bevölkerung wichtig, die aufgrund einer vorliegenden angeborenen oder erworbenen Immundefizienz oder aufgrund immunsupprimierender Therapien nicht effektiv durch eine Impfung geschützt sind. Zudem stehen laut pU für die Postexpositionsprophylaxe derzeit keine alternativen Therapieoptionen bei COVID-19 zur Verfügung. Diese bestehende Therapielücke könne durch die einmalige Gabe von Casirivimab/Imdevimab geschlossen werden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt an, dass aufgrund des dynamischen Pandemiegeschehens und des Novums von SARS-CoV-2 definitive Aussagen zu den epidemiologischen Kennzahlen von COVID-19 und deren Entwicklung nicht möglich und mit einer maximalen Unsicherheit behaftet sind. Ferner unterliege die Größe der Zielpopulation aufgrund des Pandemiegeschehens und der ständigen Veränderungen in Bezug auf die vorherrschende Virusvariante einer besonderen Unsicherheit,

welche laut pU nicht vorhersehbar und nicht quantifizierbar ist. Insgesamt sei die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht berechenbar.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Argumentation des pU, die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sei nicht berechenbar, ist nur teilweise nachvollziehbar. Er gibt zwar korrekt an, dass sowohl das Pandemiegeschehen als auch die Veränderung in Bezug auf die vorherrschende Virusvariante eine Unsicherheit bedingt. Allerdings führt dies nicht per se dazu, dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die gemäß Dossiervorlage anzugeben ist, nicht schätzbar ist. Ein möglicher Ansatz zur Schätzung der Patientenzahl ist, Annahmen zu treffen und der Unsicherheit mittels Spannen zumindest teilweise Rechnung zu tragen. Dies wurde auch in früheren Verfahren zu COVID-19 vorgenommen (siehe hierzu die Dossierbewertungen A21-38 zu Remdesivir bei COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Pneumonie und erforderlicher zusätzlicher Sauerstoffzufuhr [18] und A22-04 zu Remdesivir bei COVID-19 bei Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für schweren Verlauf und ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr [19]).

Alternativ kann auf Grundlage der Datenbasis des RKI zu den bestätigten SARS-CoV-2-Infektionen nach Altersgruppen und Meldewochen [20] eine Mindestanzahl dieser Personen geschätzt werden. Zwar liegen in der Datenbasis keine direkten Daten für die Postexpositionsprophylaxe vor. Jedoch kann angenommen werden, dass alle Personen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion aufgrund ihrer Exposition zumindest zeitweise für eine Postexpositionsprophylaxe infrage gekommen sind. Eine Einschränkung der Zielpopulation ergibt sich daraus, dass gemäß Fachinformation Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen sind [3] und dass in-vitro-Neutralisationsassays eine deutlich verringerte Neutralisierungsaktivität von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der Omikron-Variante des SARS-CoV-2 aufzeigen, die auf eine geringere Wirksamkeit hindeutet [21]. Der Anteil der Omikron-Fälle kann mithilfe der Genomsequenzdaten zu den SARS-CoV-2-Varianten aus den Wochenberichten der jeweiligen Kalenderwoche [22] gewonnen werden.

Bei einem solchen Vorgehen bestehen Unsicherheiten. Es fehlen u. a. Personen ab 12 Jahren und mit mindestens 40 kg, welche eine SARS-CoV-2-Exposition (unter Ausschluss der Omikron-Variante) hatten, aber deren Infektion (noch) nicht bestätigt wurde.

Zusammenfassende Bewertung

Insgesamt ist es laut Dossiervorlage erforderlich, dass der pU eine Schätzung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liefert. Mögliche Vorgehensweisen hierzu sind oben beschrieben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die Inzidenz der COVID-19-Erkrankung sehr schwankend ist, was sich durch die vom RKI übermittelten Fallzahlen und den Unterschieden der 7-Tage-Inzidenz je 100 000 Personen ableiten ließe [20]. Daher können laut pU zum jetzigen Zeitpunkt keine Voraussagen für die zukünftige Entwicklung innerhalb der nächsten 5 Jahre getroffen werden.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 16 in Verbindung mit Tabelle 17.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung, unterschieden nach
 - SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test negativ
 - SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test positiv
- Erwachsene und Jugendliche mit vollständiger Immunisierung

Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Anzahl der Behandlungen, den Verbrauch, die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als patientenindividuell ausweist. Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Casirivimab/Imdevimab entsprechen den Fachinformation [3] unter Annahme von 1 Behandlung pro Jahr. Mehrere Behandlungen pro Jahr sind in den Fachinformationen nicht explizit ausgeschlossen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Gabe entsprechen den Fachinformation [3].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, dass laut Allgemeinverfügung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 14.03.2022 – zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 – Arzneimittel mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zentral beschafft werden [23]. Diese vom BMG beschafften monoklonalen Antikörper, zu denen auch Casirivimab/Imdevimab gehört [24], seien noch nicht auf dem üblichen Vertriebsweg verfügbar. Demnach würden den Krankenkassen laut pU keine Kosten für die Erstattung von Casirivimab/Imdevimab entstehen. Zusammenfassend weist er keine Arzneimittelkosten aus.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Allgemeinverfügung spätestens am 25.11.2022 außer Kraft treten wird [23] und daher derzeit nicht auszuschließen ist, dass für einen Teil des Jahres 2022 Kosten zulasten der GKV entstehen werden.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist bei der Bestimmung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen auf die Monoklonale-Antikörper-Verordnung (MAKV) hin, der Angaben zur Vergütung von Leistungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern bei SARS-CoV-2 zu entnehmen sind [25,26].

Gemäß MAKV wird für Patientinnen und Patienten, die nicht mit SARS-CoV-2 infiziert sind, aber bei denen ein erhöhtes Risiko eines schweren Verlaufs bei einer Infektion vorliegt, eine pauschale Vergütung von 150 € gewährt. Zusätzlich kann eine pauschale Vergütung von 60 € gewährt werden, 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 [26]. Daher legt der pU eine Kostenspanne von 150 € bis 210 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zugrunde. Diese Leistungen werden in der vertragsärztlichen Versorgung über die Gebührenordnungspositionen 88401 bzw. 88402 [27] abgerechnet. Die Angaben des pU zu den Pauschalen sind für nicht infizierte Personen nachvollziehbar. Bereits infizierte Patientinnen und Patienten, die für eine Postexpositionsprophylaxe infrage kommen, sind jedoch nicht Gegenstand dieser beiden Pauschalen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Casirivimab/Imdevimab Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 150 € bis 210 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) und den vom pU veranschlagten Vergütungspauschalen für nicht infizierte Personen (siehe

Abschnitt 3.2.4) plausibel sind. Es könnten Arzneimittelkosten für die GKV entstehen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.3).

Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU lässt sich die aktuelle und zukünftige Versorgungssituation im gegenständlichen Anwendungsgebiet aufgrund des hochdynamischen COVID-19-Pandemiegesehens nur schwer einschätzen. Ferner seien fundierte Angaben zu Patientenpräferenzen nicht bekannt und es sei aufgrund der vom pU angenommenen 1-maligen Anwendung nicht von Therapieabbrüchen auszugehen. Schließlich verweist der pU auf ein gemeinsames Informationsschreiben des BMG und des PEI vom 10.01.2022 [21], aus dem er entnimmt, dass Casirivimab/Imdevimab bei der sich ausbreitenden Omikron-Variante nicht wirksam ist. Dem pU zufolge lassen sich keine genauen Versorgungsanteile abschätzen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Casirivimab/Imdevimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist dabei ausschließlich die Postexpositionsprophylaxe von COVID-19.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab sind je nach Immunisierung und dem Vorliegen eines positiven oder negativen SARS-CoV-2-RT-qPCR-Tests unterschiedlich.

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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 [3].</p> <p>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.</p> <p>d. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt.</p> <p>e. keine Impfung gegen SARS-CoV-2 bzw. keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 gemäß Empfehlungen der STIKO [13]</p> <p>f. vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 gemäß Empfehlungen der STIKO [13]</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; STIKO: Ständige Impfkommission</p>		

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Casirivimab/Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit SARS-CoV-2-Exposition	nicht berechenbar	Der pU macht keine Angaben zum Umfang der Zielpopulation, obwohl dies nach der Modulvorlage für Modul 3 A erforderlich gewesen ist. Mögliche Vorgehensweisen hierzu sind in Abschnitt 3.1.3 beschrieben.
	Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung ^b , davon	keine Angabe	Der pU macht bezüglich der Zielpopulation keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach der Immunisierung und dem RT-qPCR-Testergebnis auf SARS-CoV-2.
	negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test		
	positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test	keine Angabe	
Erwachsene und Jugendliche mit vollständiger Immunisierung ^c	keine Angabe		
<p>a. Angabe des pU b. keine Impfung gegen SARS-CoV-2 bzw. keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 gemäß Empfehlungen der STIKO [13] c. vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 gemäß Empfehlungen der STIKO [13]</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RT-qPCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; STIKO: Ständige Impfkommission</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Casirivimab/Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit SARS-CoV-2-Exposition	0	150–210	0	150–210	Die Angabe zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ist unter Annahme von 1 Behandlung pro Jahr und den vom pU veranschlagten Vergütungspauschalen für nicht infizierte Personen plausibel. Es könnten Arzneimittelkosten für die GKV entstehen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.3).
beobachtendes Abwarten		patientenindividuell				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Ronapreve® (Mehrdosendurchstechflaschen/ Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung) entnommen. Dabei wurden die Abschnitte 4.2 – 4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt. Die Anwendung soll unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Anaphylaxie, möglich ist. Die Patient:innen sind nach der Anwendung gemäß lokaler medizinischer Praxis zu überwachen.

Bei der Anwendung von Ronapreve sind Informationen über die Aktivität von Ronapreve gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Dosierung

Behandlung

Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion (siehe Tabelle 3-14) verabreicht werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

Casirivimab und Imdevimab sind innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome zu verabreichen.

Prophylaxe

Postexpositionsprophylaxe

Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht werden (siehe Tabellen 3-14 und 3-15).

Casirivimab und Imdevimab sind so bald wie möglich nach Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) infizierten Person zu verabreichen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Subkutane Anwendung zur Behandlung von COVID-19

Die klinische Wirksamkeit von Ronapreve bei subkutaner Anwendung zur Behandlung von COVID-19 wurde nicht in klinischen Prüfungen untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab in den ersten 48 Stunden nach subkutaner Anwendung von 600 mg jedes monoklonalen Antikörpers deutet auf eine geringere Serumexposition im Vergleich zur intravenösen Anwendung der gleichen Dosis hin. Es ist nicht bekannt, ob Unterschiede in der anfänglichen systemischen Exposition zu Unterschieden in der klinischen Wirksamkeit führen. Es wird empfohlen, die subkutane Anwendung nur dann zu wählen, wenn eine intravenöse Anwendung nicht möglich ist und zu einer Verzögerung der Behandlung führen würde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie wurden bei der Anwendung von Casirivimab und Imdevimab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei der intravenösen Anwendung von Casirivimab und Imdevimab beobachtet.

Die in klinischen Studien beobachteten infusionsbedingten Reaktionen waren meist von mittlerem Schweregrad und wurden typischerweise während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion beobachtet. Die häufig berichteten Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schwindelgefühl (oder Synkope), Hautausschlag, Urtikaria und Flush. Infusionsbedingte Reaktionen können sich jedoch als schwere oder lebensbedrohliche Ereignisse präsentieren und andere Anzeichen und Symptome umfassen.

Wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, kann die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder abgebrochen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Casirivimab und Imdevimab sind monoklonale Antikörper, die nicht über die Niere ausgeschieden oder durch Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt werden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auftreten, die über die Niere ausgeschieden werden oder die Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Casirivimab und Imdevimab bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt. Es ist bekannt, dass humane Immunglobulin-G1 (IgG1)-Antikörper die Plazentaschranke überwinden. Es ist nicht bekannt, ob der potenzielle Übergang von Casirivimab und Imdevimab einen Behandlungsnutzen oder ein Behandlungsrisiko für den sich entwickelnden Fötus darstellt. Da Casirivimab und Imdevimab sich jedoch direkt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richten und in den Studien zur Kreuzreaktivität von Geweben keine Kreuzreaktivität mit reproduktivem oder fötalem Gewebe festgestellt wurde, sind negative Auswirkungen auf den sich entwickelnden Fötus nicht zu erwarten. Ronapreve sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Fötus unter Berücksichtigung aller damit verbundenen gesundheitlichen Faktoren rechtfertigt. Wenn eine Frau während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte sie darüber informiert werden, dass nicht bekannt ist, ob ein potenzielles Risiko für den Fötus besteht.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Casirivimab und Imdevimab in die Muttermilch übergehen. Es ist jedoch bekannt, dass maternales IgG während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergeht. Da Casirivimab und Imdevimab sich direkt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richten, und im Hinblick auf die geringe systemische Resorption nach oraler Aufnahme von Antikörpern, kann die Anwendung von Ronapreve während der Stillzeit, wenn klinisch indiziert, in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von Ronapreve für die Infusion

Ronapreve muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Annex IID genannt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Roche Registration. Fachinformation Ronapreve 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022. 2022.
4. Paul Ehrlich Institut. Information für Angehörige aus Gesundheitsberufen. Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) 120 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung. Stark verminderte Neutralisierungseigenschaften des Vollhängen Spike-Proteins der Omikron-Variante durch die Antikörperkombination Casivimab/Imdevimab [online]. 2022 [Zugriff: 11.03.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/ronapreve-neutralisationsdaten-omikron.pdf?__blob=publicationFile&v=9.
5. Fachgruppe COVRIIN am Robert-Koch-Institut. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante [online]. 2022 [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile.
6. Regeneron Pharmaceuticals. COVID-19 Study Assessing the Virologic Efficacy of REGN10933+REGN10987 Across Different Dose Regimens in Adult Outpatients With SARS-CoV-2 Infection [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04666441>.
7. Regeneron Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies in Preventing SARS-CoV-2 Infection in Household Contacts of Individuals Infected With SARS-CoV-2; study R10933-10987-COV-2069; Clinical Study Report Addendum; 2nd Data Cut-Off [unveröffentlicht]. 2021.
8. Regeneron Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies in Preventing SARS-CoV-2 Infection in Household Contacts of Individuals Infected With SARS-CoV-2; study R10933-10987-COV-2069; Clinical Study Report Addendum 2; 3rd Data Cut-Off [unveröffentlicht]. 2021.

9. Regeneron Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies in Preventing SARS-CoV-2 Infection in Household Contacts of Individuals Infected With SARS-CoV-2; study R10933-10987-COV-2069; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
10. Regeneron Pharmaceuticals. COVID-19 Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults and Adolescents Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay [online]. 2021 [Zugriff: 05.02.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452318>.
11. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385(13): 1184-1195. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2109682>.
12. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N et al. Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(5): 432-441. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.24939>.
13. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 21/2022 [online]. 2022 [Zugriff: 01.07.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/21_22.pdf?__blob=publicationFile.
14. Danza P, Koo TH, Haddix M et al. SARS-CoV-2 Infection and Hospitalization Among Adults Aged ≥ 18 Years, by Vaccination Status, Before and During SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance - Los Angeles County, California, November 7, 2021-January 8, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(5): 177-181. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7105e1>.
15. Fachgruppe COVRIIN beim Robert-Koch-Institut. Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile.
16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-38_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-04_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Altersgruppe und Meldewoche (Tabelle wird jeden Donnerstag aktualisiert) [online]. 2022 [Zugriff: 24.05.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Altersverteilung.html.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Informationsschreiben von BMG und PEI: Casirivimab/Imdevimab („Ronapreve“) 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung; stark verminderte Neutralisierungseigenschaften des Vollängen-Spikeproteins der Omikron-Variante durch die Antikörper-Kombination Casirivimab/Imdevimab [online]. 2022 [Zugriff: 12.03.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/2022-01-10_Schreiben_BMG_PEI_Casirivimab_Imdevimab.pdf.
22. Robert Koch-Institut. Wochenberichte zu COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 24.05.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte_Tab.html;jsessionid=93EFF65EDC5AF412C0636B07F7EEB318.internet091?nn=13490888.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 vom 14. März 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/9bDT7bbaEK814ezQP62/content/9bDT7bbaEK814ezQP62/BAnz%20AT%2018.03.2022%20B3.pdf?inline>.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Übersicht zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel ohne Impfstoffe [online]. 2022 [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Uebersicht-COVID-19-Arzneimittel.pdf?__blob=publicationFile.
25. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zur Änderung der Monoklonale-Antikörper-Verordnung und der Coronavirus-Schutzmasken-Verordnung (Stand 09.03.2022) [online]. 2022 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/Fc8kqma2ucWBaWaH5RS/content/Fc8kqma2ucWBaWaH5RS/BAnz%20AT%2010.03.2022%20V2.pdf?inline>.

26. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zur Vergütung der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern (Monoklonale-Antikörper-Verordnung - MAKV) (Ausfertigungsdatum: 21.04.2021) [online]. 2021 [Zugriff: 12.03.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/makv/BJNR611210021.html>.

27. Kassenärztliche Bundesvereinigung. COVID-19: Therapie und Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern - Hinweise für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte (Stand: 16.03.2022) [online]. 2022 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/PraxisInfo_Coronavirus_Therapie_Monoklonale_Antikoerper.pdf.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(casirivimab OR REGN-10933)

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
casirivimab* OR REGN-10933 OR REGN10933 OR (REGN 10933)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
casirivimab OR REGN-10933 OR REGN10933 OR REGN 10933

Anhang B Verabreichte Begleittherapien bis Tag 29 in der Studie COV-2069

Tabelle 19: Angaben zu Begleittherapien bis Tag 29 ($\geq 2\%$ der Personen in ≥ 1 Studienarm) – Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff	Personen mit Begleittherapie n (%)	
	Casirivimab/Imdevimab N = 1428	Placebo N = 1439
COV-2069		
Gesamt	677 (47,0)	681 (47,7)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	163 (11,3)	188 (13,2)
Lisinopril	69 (4,8)	80 (5,6)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), rein	72 (5,0)	68 (4,7)
Losartan	40 (2,8)	42 (2,9)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	151 (10,5)	134 (9,4)
Atorvastatin	48 (3,3)	43 (3,0)
Rosuvastatin	30 (2,1)	19 (1,3)
Psychoanaleptika	115 (8,0)	92 (6,4)
Vitamine	113 (7,9)	126 (8,8)
Vitamin D, nicht näher bezeichnet	45 (3,1)	52 (3,6)
Ascorbinsäure	33 (2,3)	37 (2,6)
Antidiabetika	108 (7,5)	107 (7,5)
Metformin	69 (4,8)	71 (5,0)
Analgetika	94 (6,5)	105 (7,4)
Paracetamol	26 (1,8)	48 (3,4)
Psycholeptika	92 (6,4)	87 (6,1)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	91 (6,3)	83 (5,8)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	75 (5,2)	67 (4,7)
Salbutamol	36 (2,5)	36 (2,5)
Schilddrüsentherapie	66 (4,6)	65 (4,6)
Levothyroxin	40 (2,8)	36 (2,5)
Antiphlogistika und Antirheumatika	65 (4,5)	73 (5,1)
Ibuprofen	32 (2,2)	46 (3,2)
Diuretika	65 (4,5)	80 (5,6)
Hydrochlorothiazid	34 (2,4)	42 (2,9)
Beta-Adrenorezeptorantagonisten	64 (4,4)	80 (5,6)
Metoprolol	26 (1,8)	29 (2,0)
Antithrombotische Mittel	62 (4,3)	61 (4,3)
Acetylsalicylsäure	52 (3,6)	42 (2,9)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	61 (4,2)	64 (4,5)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	59 (4,1)	76 (5,3)
Omeprazol	31 (2,2)	36 (2,5)

Tabelle 19: Angaben zu Begleittherapien bis Tag 29 ($\geq 2\%$ der Personen in ≥ 1 Studienarm)
 – Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) – RCT, direkter
 Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff	Personen mit Begleittherapie n (%)	
	Casirivimab/Imdevimab N = 1428	Placebo N = 1439
Calciumkanalblocker	54 (3,8)	64 (4,5)
Amlodipin	31 (2,2)	43 (3,0)
Mineralstoffe	37 (2,6)	38 (2,7)
Andere Gynäkologika	34 (2,4)	28 (2,0)
Antianämika	30 (2,1)	29 (2,0)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	20 (1,4)	36 (2,5)
Rhinologika	19 (1,3)	31 (2,2)
Urologika	17 (1,2)	30 (2,1)
a, ATC Level 2		
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung von Wirkstoffen und Arzneimitteln; n: Anzahl Personen mit mindestens 1 Begleittherapie; N: Anzahl Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Analysis Set); RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 20: Angaben zu Begleittherapien bis Tag 29 ($\geq 4\%$ der Personen in ≥ 1 Studienarm) – Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test Studienbeginn)– RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs, Placebo

Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff	Personen mit Begleittherapie n (%)	
	Casirivimab/Imdevimab N = 165	Placebo N = 170
COV-2069		
Gesamt	87 (52,7)	111 (65,3)
Analgetika	23 (13,9)	27 (15,9)
Paracetamol	15 (9,1)	22 (12,9)
Vitamine	23 (13,9)	24 (14,1)
Colecalciferol	8 (4,8)	6 (3,5)
Vitamin D, nicht näher bezeichnet	6 (3,6)	10 (5,9)
Ascorbinsäure	8 (4,8)	10 (5,9)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	16 (9,7)	17 (10,0)
Antiphlogistika und Antirheumatika	15 (9,1)	17 (10,0)
Ibuprofen	6 (3,6)	8 (4,7)
Antithrombotische Mittel	14 (8,5)	16 (9,4)
Acetylsalicylsäure	8 (4,8)	10 (5,9)
Beta-Adrenorezeptorantagonisten	13 (7,9)	9 (5,3)
Psychoanaleptika	12 (7,3)	21 (12,4)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	11 (6,7)	22 (12,9)
Atorvastatin	4 (2,4)	10 (5,9)
Psycholeptika	11 (6,7)	16 (9,4)
Calciumkanalblocker	10 (6,1)	6 (3,5)
Antidiabetika	9 (5,5)	14 (8,2)
Metformin	7 (4,2)	10 (5,9)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	8 (4,8)	9 (5,3)
Mineralstoffe	7 (4,2)	12 (7,1)
Diuretika	6 (3,6)	8 (4,7)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	6 (3,6)	20 (11,8)
Omeprazol	2 (1,2)	8 (4,7)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	6 (3,6)	10 (5,9)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	5 (3,0)	18 (10,6)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	5 (3,0)	11 (6,5)
Schilddrüsentherapie	5 (3,0)	9 (5,3)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	4 (2,4)	15 (8,8)
Antianämika	1 (0,6)	7 (4,1)
Husten- und Erkältungsmittel	1 (0,6)	7 (4,1)
a. ATC Level 2		
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung von Wirkstoffen und Arzneimitteln; n: Anzahl Personen mit mindestens 1 Begleittherapie; N: Anzahl Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Analysis Set); RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Anhang C Operationalisierungen des Endpunkts symptomatische SARS-CoV-2-Infektion in der Studie COV-2069 (enge Definition, breite Definition, CDC-Definition von COVID-19-Symptomen)

Tabelle 21: Operationalisierungen des Endpunkts symptomatische SARS-CoV-2-Infektion in der Studie COV-2069 (enge Definition, breite Definition, CDC-Definition von COVID-19-Symptomen)

Breite Definition beinhaltet eines der folgenden Symptome:	Enge Definition:	CDC-Definition:
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ODER ≥ 1 der folgenden Anzeichen und Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fiebrigkeit ▪ Halsschmerzen ▪ Husten ▪ Kurzatmigkeit / Atemnot ▪ Schüttelfrost ▪ Übelkeit ▪ Erbrechen ▪ Durchfall ▪ Kopfschmerzen ▪ Rote oder tränende Augen ▪ Körperschmerzen wie z. B. Muskelschmerzen oder Gelenkschmerzen ▪ Geschmacks- / Geruchsverlust ▪ Fatigue ▪ Appetitlosigkeit oder schlechte Nahrungsaufnahme ▪ Verwirrtheit ▪ Schwindel ▪ Druck / Engegefühl in der Brust ▪ Brustschmerzen ▪ Magenschmerzen ▪ Hautausschlag ▪ Niesen ▪ Laufende Nase ▪ Sputum / Schleim 	Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) PLUS ≥ 1 respiratorisches Symptom (Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit) ODER 2 respiratorische Symptome (Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit) ODER 1 respiratorisches Symptom PLUS ≥ 2 nicht respiratorische Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schüttelfrost, ▪ Übelkeit, ▪ Erbrechen, ▪ Durchfall, ▪ Kopfschmerzen, Bindehautentzündung, ▪ Muskelschmerzen, ▪ Gelenkschmerzen, ▪ Verlust des Geschmacks- oder Geruchssinns, ▪ Fatigue oder allgemeines Unwohlsein) 	Mindestens 2 der folgenden Symptome: Fieber (gemessen oder subjektiv), Schüttelfrost, Muskelstarre, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall, Fatigue, verstopfte oder laufende Nase ODER eines der folgenden Symptome: Husten, Kurzatmigkeit, Atemschwierigkeiten, neue Geruchsstörung, neue Geschmacksstörung ODER schwere respiratorische Erkrankung mit mindestens einem der folgenden Parameter: klinischer oder radiologischer Nachweis von Pneumonie oder ARDS.
CDC: Center for Disease Control and Prevention		

Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für die Systemorganklasse (SOCs) und den bevorzugten Begriff (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt keine Darstellung, da in der Studie COV-2069 in Kohorte A und B keine Ereignisse aufgetreten sind, die zum Abbruch führten.

Tabelle 22: Häufige UEs^a – Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Personen mit Ereignis n (%)	
	Casirivimab/ Imdevimab N = 1439	Placebo N = 1428
COV-2069		
Gesamtrate UEs^c	387 (26,9)	494 (34,6)
Blood and lymphatic system disorders	20 (1,4)	9 (9,6)
Gastrointestinal disorders	33 (2,3)	43 (3,0)
General disorders and administration site conditions	100 (6,9)	82 (5,7)
Fatigue	17 (1,2)	27 (1,9)
Injection site reaction	60 (4,2)	26 (1,8)
Infections and infestations	173 (12,0)	308 (21,6)
Asymptomatic COVID-19	67 (4,7)	119 (8,3)
COVID-19	20 (1,4)	137 (9,6)
Urinary tract infection	22 (1,5)	26 (1,8)
Injury, poisoning and procedural complications	29 (2,0)	41 (2,9)
Vaccination complication	7 (0,5)	18 (1,3)
Investigations	28 (1,9)	26 (1,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	24 (1,7)	35 (2,5)
Nervous system disorders	52 (3,6)	76 (5,3)
Headache	39 (2,7)	60 (4,2)
Psychiatric disorders	9 (0,6)	18 (1,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	84 (5,8)	68 (4,8)
Cough	37 (2,6)	21 (1,5)
Nasal congestion	28 (1,9)	21 (1,5)
Oropharyngeal pain	27 (1,9)	26 (1,8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	19 (1,3)	16 (1,1)
Vascular disorders	15 (1,0)	13 (0,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Personen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version Version 23.0 oder spätere Versionen; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
c. ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Personen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Personen mit Ereignis n (%)	
	Casirivimab/ Imdevimab N = 1439	Placebo N = 1428
COV-2069		
Gesamtrate SUEs^{c, d}	20 (1,4)	22 (1,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Personen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version Version 23.0 oder spätere Versionen; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen</p> <p>d. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Personen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs^a – Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Personen mit Ereignis n (%)	
	Casirivimab/ Imdevimab N = 1439	Placebo N = 1428
COV-2069		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^{c, d}	22 (1,5)	28 (2,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Personen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version Version 23.0 oder spätere Versionen; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen</p> <p>d. Für schwere UEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Personen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige UEs^a – Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Personen mit Ereignis n (%)	
	Casirivimab/ Imdevimab N = 165	Placebo N = 170
SOC ^b PT ^b		
COV-2069		
Gesamtrate UEs^c	58 (35,2)	88 (51,8)
General disorders and administration site conditions	10 (6,1)	6 (3,5)
Infections and infestations	46 (27,9)	72 (42,4)
COVID-19	36 (21,8)	59 (34,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Personen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version Version 23.0 oder spätere Versionen; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Personen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige SUEs^a – Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Personen mit Ereignis n (%)	
	Casirivimab/ Imdevimab N = 165	Placebo N = 170
SOC ^b PT ^b		
COV-2069		
Gesamtrate SUEs^{c, d}	1 (0,6)	5 (2,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind b. MedDRA-Version Version 23.0 oder spätere Versionen; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen d. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Personen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs^a – Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Personen mit Ereignis n (%)	
	Casirivimab/ Imdevimab N = 165	Placebo N = 170
SOC ^b PT ^b		
COV-2069		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^{c, d}	1 (0,6)	5 (2,9)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version Version 23.0 oder spätere Versionen; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>c. ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen</p> <p>d. Für schwere UEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Personen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Freitag, Michael	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?