

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 zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

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
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung ^b , die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht ^{c, d}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. 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>e. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</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 Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst sind.

Auch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) beim 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-2067 (nachfolgend als Studie COV-2067 bezeichnet) herangezogen. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-1/2/3-Studie zur Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab bei Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung. In die Studie wurden ausschließlich nicht hospitalisierte Patientinnen und Patienten in der Frühphase der COVID-19-Erkrankung eingeschlossen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigten. Abhängig von der Studienphase bzw. der Kohorte wurden sowohl symptomatische als auch asymptomatische Patientinnen und Patienten eingeschlossen sowie Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung vorlag als auch Patientinnen und Patienten, bei denen kein Risikofaktor vorlag.

Die Studie wurde unter Verwendung eines gemeinsamen Masterprotokolls durchgeführt, das Phase 1, 2 und 3 umfasste. In der Phase 1 der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit COVID-19-Symptomen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 einer 1-maligen intravenösen Behandlung mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab, 8000 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo zufällig zugewiesen. In die Phase 2 wurden sowohl symptomatische als auch asymptomatische, erwachsene Patientinnen und Patienten in 2 separaten Kohorten eingeschlossen. In beiden Kohorten wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer 1-maligen intravenösen Behandlung mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab, 8000 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo randomisiert zugeordnet.

Zu Beginn der Phase 3 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten zunächst entsprechend des Randomisierungsschemas aus Phase 2 auf die jeweiligen Studienarme aufgeteilt. Mit Protokoll-Amendment 6 vom 14.11.2020 wurde das Studiendesign für die Phase 3 auf Basis der in Phase 1 und 2 erhobenen Daten angepasst. Der Einschluss erfolgte nun in 1 von 2 Kohorten. Erwachsenen Patientinnen und Patienten wurden in die Kohorte 1 eingeschlossen. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre wurden in die Kohorte 2 eingeschlossen. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung schwanger waren, wurden in Abhängigkeit des Alters entweder der Kohorte 1 oder 2 zugeteilt. Ab Protokoll-Amendment 7 vom 18.12.2020 bildeten Schwangere dann eine eigene Kohorte 3. Ebenfalls wurde mit Protokoll-Amendment 6 der 8000 mg-Studienarm geschlossen und ein neuer Studienarm mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab eingeführt. Mit Protokoll-Amendment 8 vom 12.03.2021 wurden Patientinnen und Patienten nicht mehr auf den Placeboarm randomisiert. In Phase 3 wurde Casirivimab/Imdevimab 1-malig intravenös an Tag 1 verabreicht, woran sich eine 169-tägige Nachbeobachtungsphase anschloss.

Patientinnen und Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Antigentest oder molekulardiagnostischem Test einer Probe, die > 72 Stunden vor Randomisierung entnommen wurde, sowie Patientinnen und Patienten mit bekanntem, positivem serologischen SARS-CoV-2-Test in der Vorgeschichte waren ab Protokoll-Amendment 6 von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 in der Vergangenheit. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, aus der Studie ausgeschlossen.

In Kohorte 1 eingeschlossene Patientinnen und Patienten mussten Symptome einer COVID-19-Erkrankung mit Beginn ≤ 7 Tage vor Randomisierung sowie ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Erkrankung aufweisen. Unter Protokoll-Amendment 6 und 7 wurden insgesamt 4046 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf 1200 mg Casirivimab/Imdevimab (N = 1347), 2400 mg Casirivimab/Imdevimab (N = 1350) oder Placebo (N = 1349) in Kohorte 1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land, wobei gemäß Studienplanung Zentren in den USA, Mexiko und Rumänien beteiligt waren. Der primäre Endpunkt für Kohorte 1 ist der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis Tag 29. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte

Ereignisse (UEs). Endpunkte zur Morbidität sollten bis Tag 29 beobachtet werden. Die Beobachtungsdauer für die Gesamtmortalität und die UEs betrug dagegen 169 Tage.

In Kohorte 2 eingeschlossene Patientinnen und Patienten konnten unter Protokoll-Amendment 6 sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch sein. Die Patientinnen und Patienten mussten entweder ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 aufweisen oder mit einem Mitbewohner mit Risikofaktor zusammenleben. Ab Protokoll-Amendment 7 wurde der Einschluss beschränkt auf Patientinnen und Patienten, die symptomatisch sind und ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufweisen. Die Randomisierung erfolgte wie für Kohorte 1 auf einen der 3 Studienarme (1200 mg Casirivimab/Imdevimab, 2400 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo), allerdings wurde die Casirivimab/Imdevimab-Dosis in Abhängigkeit des Körpergewichts angepasst.

In Kohorte 3 eingeschlossene schwangere Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 zufällig dem 1200 mg-Studienarm oder dem 2400 mg-Studienarm zugewiesen. Eine Randomisierung auf Placebo erfolgte nicht. Wie für Kohorte 2 beschrieben erhielten auch Patientinnen in Kohorte 3, die < 18 Jahre alt waren, eine körperlsgewichtsadaptierte Casirivimab/Imdevimab-Dosis. Die Patientinnen mussten symptomatisch sein. Das Vorliegen weiterer Risikofaktoren zusätzlich zur Schwangerschaft war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Für die Kohorten 2 und 3 legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

Casirivimab/Imdevimab wurde in der Studie in allen Kohorten als 1-malige intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung erfolgte dabei weitgehend gemäß Fachinformation, wobei die Infusion über einen längeren Zeitraum verabreicht wurde. Gemäß Fachinformation ist darüber hinaus auch eine subkutane Injektion möglich, die in der Studie nicht untersucht wurde.

Für die Nutzenbewertung relevante Studienphasen und Kohorten

Die in Phase 1 und 2 erhobenen Daten sowie Daten aus der Phase 3 vor Protokoll-Amendment 6 sind aufgrund der Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation hinsichtlich der verabreichten Casirivimab/Imdevimab-Dosis für die Nutzenbewertung nicht relevant. Für die Nutzenbewertung relevant sind Daten zu Patientinnen und Patienten aus Phase 3, die unter Protokoll-Amendment 6 und 7 auf einen der beiden Studienarme 1200 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo aufgeteilt wurden. Für Kohorte 1 legt der pU in Modul 4 B des Dossiers Daten zu dieser Patientenpopulation vor.

Kohorte 2 beinhaltet eine Teilpopulation, die für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant ist. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten zwischen 12 Jahren und < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die Symptome einer COVID-19-Erkrankung sowie ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufweisen. Wie oben bereits beschrieben liegen für die relevante Teilpopulation der Kohorte 2 für die vorliegende Nutzenbewertung im Dossier jedoch keine Daten vor. Daher ist eine Aussage zum Zusatznutzen auf Grundlage der vorliegenden Daten ausschließlich für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung möglich. Daten zur Kohorte 3 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da alle Patientinnen in

dieser Kohorte eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab erhielten und keine Randomisierung auf Placebo erfolgte. Auf Basis der Daten zu den schwangeren Patientinnen dieser Kohorte ist damit kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Bei einer leicht bis moderat symptomatischen COVID-19-Erkrankung sind in der Regel keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) einzubeziehen.

Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie COV-2067 stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zwar liegen gemäß Leitlinie auch Empfehlungen zu spezifischen antiviralen Substanzen für die Frühphase der COVID-19-Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor, die in der Studie nicht erlaubt waren. Allerdings wird diesen Therapieoptionen gemäß Leitlinien lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Verlauf der Pandemie insbesondere mit der Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-CoV-2 durch Impfungen und vorangegangene Virusexpositionen sowie dem Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität stetig verändert. Dass spezifische antivirale Substanzen in der Studie COV-2067 nicht erlaubt waren, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher insgesamt ohne Konsequenz.

Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie bereits oben beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Impfung gegen SARS-CoV-2 aus dem Phase-3-Teil der Studie COV-2067 ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung aufgrund von Impfungen und ggf. vorangegangener Virusexposition bereits eine vollständige Immunisierung auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen entsprechend der Definition der ständigen Impfkommission (STIKO) kann allerdings weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung bestehen. Gleiches gilt gemäß Angaben der Fachgruppe COVRIIN für

Patientinnen und Patienten bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten, die kein ausreichendes Impfansprechen zeigen und daher nicht vollständig immunisiert sind, wurden in der Studie COV-2067 nicht eingeschlossen. Ebenso nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf zur Folge haben. Ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie COV-2067 auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist jedoch möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Darüber hinaus waren aus dem Phase-3-Teil der Studie COV-2067 Patientinnen und Patienten mit bekanntem, positivem serologischen SARS-CoV-2-Test sowie Patientinnen und Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Antigentest oder molekular diagnostischem Test einer Probe, die > 72 Stunden vor Randomisierung entnommen wurde, ausgeschlossen. Etwa ein Viertel der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies trotz dieser Einschränkungen gemäß Einschlusskriterien einen positiven Serostatus zu Studienbeginn auf. Aufgrund der Einschränkungen der Studienpopulation bezüglich Genesener ist anzunehmen, dass in der Studie COV-2067 überwiegend Genesene nach asymptomatischer Infektion eingeschlossen wurden. Daher bleibt unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 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. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Auf Basis der Angaben im Dossier ist unklar, mit welcher Virusvariante die in der Studie COV-2067 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren und für wie viele Patientinnen und Patienten überhaupt eine Genotypisierung des Virus vorlag. Allerdings lag die Omikron-Variante zum Zeitpunkt des Einschlusses der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Studienpopulation (Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 ab Protokoll-Amendment 6 bis Protokoll-Amendment 8 [11/2020 bis 02/2021]) noch nicht vor. In-vitro-Neutralisationsassays zeigen eine deutlich verringerte Neutralisationsaktivität von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorherrschenden Omikron-Virusvariante

und deuten damit auf eine geringere Wirksamkeit hin. Von einer Verwendung von Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung der COVID-19-Erkrankung bei Vorliegen der Omikron-Variante wird daher abgeraten.

Zusammenfassend sind auf Basis der Studie COV-2067 Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sowie Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert 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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird bezüglich des Phase-3-Teils der Studie COV-2067 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen als niedrig eingestuft.

Wie bereits beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie COV-2067 eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie COV-2067 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19

Für den Endpunkt Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19)

Für den Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen, erhoben mittels SE-C19, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Rückkehr zu normaler Gesundheit, Rückkehr zu normalen Aktivitäten und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Rückkehr zu normaler Gesundheit, Rückkehr zu normalen Aktivitäten und Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbrüche wegen UEs und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Bei der Erhebung der SUEs und der schweren UEs wurden in der Studie COV-2067 erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Der pU legt für diese Endpunkte in Modul 4 B 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. Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie darüber hinaus nicht systematisch erhoben. Die Ergebnisse zu infusionsbedingten Reaktionen sind aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung und einer verlängerten Infusionsdauer in der Studie COV-2067 ebenfalls nicht verwertbar. Insgesamt liegen damit keine verwertbaren Daten zur Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und schweren UEs werden angesichts des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Ereignis jedoch keine negativen Effekte von Casirivimab/Imdevimab in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab infrage stellen können. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit 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 gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung besteht. Zudem sind Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab somit nicht belegt.

In der Gesamtschau zeigen sich für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, ausschließlich positive Effekte von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 sowie Abklingen von COVID-19-Symptomen (für

ältere Patientinnen und Patienten) ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die 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 Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

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
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung ^b , die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht ^{c, d, e}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^f	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		Patientinnen und Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. 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>e. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom Anwendungsgebiet nicht umfasst.</p> <p>f. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

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