

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

5. August 2022

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Casirivimab / Imdevimab  
(COVID-19, Postexpositionsprophylaxe)  
veröffentlicht am 15. Juli 2022  
Vorgangsnummer 2022-04-15-D-809  
IQWiG Bericht Nr. 1389**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Casirivimab / Imdevimab (Ronapreve®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studie
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. SARS-CoV-2-Infektion
      4. 3. 2. 2. Hospitalisierung
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
    4. 4. Bericht des IQWiG
  5. Ausmaß des Zusatznutzens
  6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Casirivimab / Imdevimab (Ronapreve®) bei Personen nach Kontakt mit SARS-CoV-2-Infizierten ist das erste Verfahren für ein Arzneimittel zur Postexpositionsprophylaxe bei COVID-19. Casirivimab / Imdevimab ist zugelassen zur Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Beobachtendes Abwarten	erheblich	Beleg	ohne vollständige Immunisierung - PCR negativ	beträchtlich	Anhaltspunkt
				ohne vollständige Immunisierung - PCR positiv	gering	Anhaltspunkt
				mit vollständiger Immunisierung	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Das Konzept der Postexpositionsprophylaxe bei Personen nach Kontakt mit SARS-CoV-2-Infizierten wurde vor der breiten Verfügbarkeit wirksamer Impfstoffe entwickelt.
- Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Casirivimab / Imdevimab ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COV-2069.
- Casirivimab / Imdevimab führte zu einer signifikanten Senkung der Rate an Infektionen mit SARS-CoV-2 und der Hospitalisierungsrate. Die Mortalität war niedrig und nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen.
- Die Verträglichkeit von Casirivimab / Imdevimab war gut, die Rate unerwünschter Ereignisse lag niedriger als im Placebo-Arm.

Unklar ist, ob und in welchem Maße es eine Wirksamkeit von Casirivimab / Imdevimab bei neuen Varianten von SARS-CoV-2 gibt. Beim Vorherrschen der Omikron-Varianten BA.5 und BA.4 wird der Einsatz von Casirivimab / Imdevimab derzeit nicht empfohlen.

## 2. Einleitung

SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei fast 600.000.000 Personen dokumentiert, über 6.400.000 Pat. sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigen, dass in Deutschland über 31.000.000 Personen an COVID-19 erkrankt und über 144.000 verstorben sind [2].

Ausgelöst wurde die Pandemie in Deutschland zu Beginn 2021 durch den Wildtyp von SARS-CoV-2, gefolgt von der Variante B.1.1.7 (Alpha), die im August 2021 von der Variante B.1.617.2 (Delta) ver-

drängt wurde. Ab Ende 2021 dominierte die Variante B.1.1.529 (Omikron) BA.1, abgelöst von der Omikron-Sublinie BA.2. Seit der 23. Kalenderwoche dominiert BA.5 in Deutschland mit etwa 90% der Fälle, dazu kommt ein konstanter Anteil von BA.4-Infektionen mit 5-6% [3].

Die zugelassenen Schutzimpfungen verhindern die Infektion nicht, reduzieren aber das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 70-95%. Auffrischimpfungen (Booster) können die Immunantwort verbessern und werden in Deutschland empfohlen. Immunsupprimierte Pat. haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [4]. Betroffen sind vor allem immundefiziente Pat. Diese Pat. gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 [5, 6].

### 3. Stand des Wissens

Zahlreiche Studien haben Pat. mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 identifiziert. Zu den Risikofaktoren gehören u. a. höheres Alter, Adipositas mit BMI >25 bzw. 30, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, Immunsuppression, aktive Krebserkrankung und der Status „nicht geimpft“ [7]. Das Vorliegen mehrerer Faktoren steigert dieses Risiko.

Die Postexpositionsprophylaxe wird u. a. bei HIV-Infektionen praktiziert. Sie beruht auf dem Konzept, dass eine frühzeitige Therapie bei geringer Viruslast den Ausbruch einer Infektion verhindern kann.

Casirivimab (IgG1 $\kappa$ ) und Imdevimab (IgG1 $\lambda$ ) sind zwei rekombinante humane monoklonale Antikörper, die in den Fc-Regionen unverändert sind. Casirivimab und Imdevimab binden an nicht überlappende Epitope der Spike-Protein-Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) von SARS-CoV-2. Dies verhindert die RBD-Bindung an den humanen ACE2-Rezeptor und damit das Eindringen des Virus in die Zellen.

Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Casirivimab / Imdevimab zur Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung einer SARS-CoV-2-Erkrankung**

Studie <sup>1</sup>	Personen <sup>2</sup>	Kon- trolle	Neue The- rapie	N <sup>3</sup>	SARS-CoV-2 Infektion <sup>4</sup>			Mortalität <sup>5</sup>
					unabhängig von Symp- tomen	sympto- matisch	Hospitali- sierung <sup>6</sup>	
COV- 2069 [8]	Kontakt zu ei- ner mit SARS- CoV-2 infizier- ten Person	Placebo	Casirivimab Imdevimab 600 + 600 mg	2067 (1:1)	12,7 vs 4,8 <sup>7</sup> 0,38 <sup>6</sup> p < 0,0001	6,8 vs 1,3 0,19 p < 0,0001	1,0 vs 0,1 0,08 p < 0,0001	0 vs 0 p = 1,000

<sup>1</sup> Name der klinischen Studie; <sup>2</sup> Kurzcharakteristik; <sup>3</sup> N - Anzahl Personen, Randomisierung in Klammern; <sup>4</sup> Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis Tag 29, als Rate in %; <sup>5</sup> Mortalität – Sterblichkeit bis Tag 29, als Rate in %; <sup>6</sup> Hospitalisierung - Hospitalisierung, Notaufnahmesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>8</sup> Hazard Ratio für neue Therapie;

## 4. Dossier und Bewertung von Casirivimab / Imdevimab

### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat ein beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens.

## 4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrischen, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COV-2069. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Eingeschlossen wurden Personen nach SARS-CoV-2-Exposition. Das mittlere Alter lag bei 42 Jahren.

Die Studie wurde von Juli 2020 bis Oktober 2021 durchgeführt. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

## 4. 3. Endpunkte

### 4. 3. 1. Mortalität

Bis einschl. Tag 29 verstarben keine Pat. Bis einschl. Tag 225 verstarben 2 Pat. im Verum- und 1 Pat. im Placebo-Arm.

### 4. 3. 2. Morbidität

#### 4. 3. 2. 1. SARS-CoV-2-Infektion

Der Anteil von Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektionen war primärer Endpunkt der Studie. Durch die Postexpositionsprophylaxe wurde die Rate infizierter Personen signifikant gesenkt (HR 0,38;  $p < 0,0001$ ). Die Number to Treat lag bei 13.

#### 4. 3. 2. 2. Hospitalisierung

Hospitalisierung einschl. Notaufnahmebesuch, Notfallambulanzbesuch oder Tod durch jegliche Ursache war einer der sekundären Studienendpunkte der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Casirivimab / Imdevimab (Hazard Ratio 0,08;  $p < 0,0001$ ). Die Anzahl von Hospitalisierungen lag im Placebo-Arm bei 1%.

#### 4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Als Endpunkt zur Bewertung der Lebensqualität wurde die Anzahl der „Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ ausgewertet. Bei Personen im Verum-Arm lag der Durchschnitt bei 0,14 vs 0,52 Tagen im Placebo-Arm.

#### 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate von unerwünschten Ereignissen lag unter Casirivimab / Imdevimab niedriger als im Placebo-Arm (**29,0 vs 20,2%**). Am häufigsten traten in beiden Gruppen Kopfschmerzen und Schmerzen an der Injektionsstelle auf.

## 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die vom IQWiG vorgeschlagene Subgruppenbildung ist Hypothesengenerierend, die Studie war nicht auf den Nachweis von Unterschieden in den vorgeschlagenen Subgruppen angelegt.

Der Begriff „vollständige Immunisierung“ ist für eine Subgruppenbildung nicht ausreichend. Hier müsste auch der Genesenstatus und der zeitliche Abstand zur letzten Impfung berücksichtigt werden.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die einmalige Gabe von Casirivimab / Imdevimab führte zu einer signifikanten Reduktion von SARS-CoV-2 Infektionen und von Hospitalisierung bzw. Besuchen in der Notaufnahme. Die Mortalität wurde nicht beeinflusst, lag auch im Kontrollarm sehr niedrig.

#### Einschlusskriterien

Die Zulassungsstudie schloss alle Personen nach Kontakt mit SARS-CoV-2-Infizierten ein. Beim heutigen Stand des Wissens würde eine solche Studie vielleicht auf die vulnerablen Personen fokussiert.

#### Wirksamkeit bei den Omikron-Varianten BA.4 und BA.5

*In vitro*-Analysen zeigen keine Wirksamkeit von Casirivimab / Imdevimab bei den aktuell in Deutschland dominierenden Omikron-Varianten von SARS-CoV-2 [9].

#### Wirksamkeit bei Personen mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2

Die Zulassungsstudie schloss alle Personen nach Kontakt mit SARS-CoV-2-Infizierten ein. Beim heutigen Stand des Wissens würde eine Stratifikation nach dem Immunstatus sinnvoll sein.

Die frühe Nutzenbewertung von Casirivimab / Imdevimab findet im „luftleeren“ Raum statt, nachdem diese Antikörperkombination eine Infektion mit den derzeit vorherrschenden Virusvarianten wohl nicht beeinflusst.

## **6. Literatur**

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/nCoV\\_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081)
3. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-07-28.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-07-28.pdf?__blob=publicationFile)
4. Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, von Lilienfeld-Toal M: COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. Nat Rev Clin Oncol 11:1-17, 2022. DOI: [10.1038/s41571-022-00610-8](https://doi.org/10.1038/s41571-022-00610-8)
5. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patientinnen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patientinnen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@_@guideline/html/index.html)
6. Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen Eine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten. RKI Epidemiologisches Bulletin 19, 2021, 12. Mai 2021. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19\\_21.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21.pdf?__blob=publicationFile)
7. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
8. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-arzneimittel-20220209.pdf>
9. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ et al.: Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med 385:1184-1195, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2109682](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109682)
10. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 384:238-251, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002)
11. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Monoklonale\\_AK](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK).

[pdf?\\_blob=publicationFile](#)