

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

5. August 2022

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

Casirivimab / Imdevimab

**(COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,
erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)**

veröffentlicht am 15. Juli 2022

Vorgangsnummer 2022-04-15-D-810

IQWiG Bericht Nr. 1390

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. Hospitalisierung
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Casirivimab / Imdevimab (Ronapreve®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit COVID-19 ist das zweite Verfahren für ein Arzneimittel zur Behandlung von Pat., die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu etwas 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
-	nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Beleg	Pat. ≥18 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt
				Pat. ≥12 bis <18 Jahre	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Behandlung von COVID-19 hat sich in den letzten Monaten auf die Verhinderung schwerer Verläufe bei vulnerablen Pat. konzentriert.
- Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. Inzwischen stehen mehrere, wirksame Arzneimittel in dieser Indikation zur Verfügung. Zuletzt hat der G-BA Remdesivir in dieser Indikation bewertet.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Casirivimab / Imdevimab ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COV-2067. Aufgenommen wurden Pat. mit unterschiedlichen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf.
- Casirivimab / Imdevimab führte zu einer signifikanten Senkung der Hospitalisierungsrate und zur schnelleren Rückkehr zu normalen Aktivitäten. 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,
 - die Wirksamkeit von Casirivimab / Imdevimab durch den Status der Immunabwehr (Schutzimpfung, genesen) beeinflusst wird,
 - bestimmte Risikopersonen in stärkerem Maße von Casirivimab / Imdevimab profitieren könnten,
 - Casirivimab / Imdevimab wirksamer als die therapeutischen Alternativen sind.

In der Zulassungsstudie war Casirivimab / Imdevimab wirksamer als Placebo. 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) verdrängt 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 Fachgesellschaften empfehlen bei symptomatischer Erkrankung von Risikopersonen die frühzeitige Einleitung einer gezielten Therapie. Primäres Ziel der Therapie von COVID-19 bei Pat. mit aktiver Krebserkrankung und/oder unter immunsuppressiver Therapie ist die Verhinderung schwerer oder sogar tödlicher Verläufe. Dazu stehen folgende Arzneimittel als Monotherapie zur Verfügung (jeweils in alphabetischer Reihenfolge):

- Monoklonale Antikörper
 - o Casirivimab / Imdevimab i.v. oder s.c. als Einmalgabe
 - o Sotrovimab (Xevudy®), i.v. als Einmalgabe
 - o Tixagevimab / Cilgavimab (AZD7442, Evusheld™), i.m. als Einmalgabe
- Virostatika
 - o Molnupiravir (Lagevrio®), p.o. über 5 Tage
 - o Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®), p.o. über 5 Tage
 - o Remdesivir (Veklury®), i.v. über 3 Tage

Alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Placebo und nicht gegeneinander getestet. Entsprechend sind neben Unterschieden in der Wirksamkeit auch die jeweiligen Einschränkungen (Art der Applikation, Interaktion mit anderen Arzneimitteln) zu berücksichtigen [8].

Casirivimab (IgG1κ) und Imdevimab (IgG1λ) 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 bei Pat. mit COVID-19 zur Verhinderung schwerer Verläufe sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 mit Hospitalisierung/Tod

Studie ¹	Pat. ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung ⁴	Mortalität ⁵
COV-2067 [9]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg (REGEN-COV, Ronapreve®) i.v./s.c. als Einmalgabe	1485 (1:1)	3,2 vs 1,0 ⁶ p = 0,0024 (NNT 45) ⁷	0,1 vs 0,1 p = 1,0000
				2385 (1:1)	3,4 vs 0,9 p < 0,0001 (NNT 40)	0,3 vs 0,1 ⁶ p = 0,6247

¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Pat., Randomisierung in Klammern; ⁴ Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 29, als Rate in %; ⁵ Mortalität – Sterblichkeit bis Tag 29, als Rate in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ NNT, number needed to treat, Anzahl zu behandelnder Pat., damit ein Studienendpunkt verhindert wird;

4. Dossier und Bewertung von Casirivimab / Imdevimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das berücksichtigt die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen der Pat.

4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrischen, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COV-2067. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Eingeschlossen wurden Pat. mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Das Patientenkollektiv setzt sich folgendermaßen zusammen:

Alter ≥50 Jahre	48,6%
Diabetes mellitus	12,5%
Adipositas, BMI ≥30	58,3%
Kardiovaskuläre Erkrankung	35,9%
Chronische Lungenerkrankung	17,1%
Immunsuppression	2,1%
Chronische Nierenerkrankung	0,8%
Chronische Lebererkrankung	0,5%

Die Studie wurde von Juni 2020 bis August 2021 durchgeführt. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Bis einschl. Tag 29 verstarben im Placebo-Arm 3 Pat. und 1 Patient im Verum-Arm. Bis einschließlich Tag 169 verstarben im Placebo-Arm 7 Pat. und 1 Patient im Verum-Arm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Hospitalisierung

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache war der primäre, kombinierte Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Casirivimab / Imdevimab (Hazard Ratio 0,27; $p < 0,0001$).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität

Als Endpunkt zur Bewertung der Lebensqualität wurde die „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ ausgewertet. Pat. im Verum-Arm konnten im Durchschnitt einen Tag früher (**10 vs 9** Tage) wieder zu normalen Aktivitäten zurückkehren ($p = 0,0003$).

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate von unerwünschten Ereignissen lag unter Casirivimab / Imdevimab etwas niedriger als im Placebo-Arm (**9,5 vs 7,1%**). Am häufigsten traten in beiden Gruppen Kopfschmerzen, Husten und Übelkeit auf. Auch die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war unter Casirivimab / Imdevimab niedriger als im Placebo-Arm (**3,0 vs 1,5%**). Einzelne Pat. im Verum-Arm hat infusionsbedingte Reaktionen im Schweregrad ≥ 2 .

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Vorgeschlagen wird erneut eine Subgruppenbildung, hier in eine unterschiedliche Bewertung von Pat. im Alter ≤ 18 vs > 18 Jahre. Im Dossier werden ausschließlich Daten von Pat. ≥ 18 Jahre dargestellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die einmalige Gabe von Casirivimab / Imdevimab führte zu einer signifikanten Reduktion schwerer Verläufe, gemessen an der Rate erforderlicher Krankenhausaufnahmen. Die Verträglichkeit von Casirivimab / Imdevimab ist gut, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag niedriger als im Placebo-Arm.

Im Kontext der aktuellen Pandemie-Situation sind folgende Punkte zu diskutieren:

Einschlusskriterien

Die Zulassungsstudie schloss Pat. ein, bei denen die Definition einer Hochrisiko-Situation diskutabel ist. Dazu gehören z. B. Diabetes mellitus unabhängig von der Beherrschung der Erkrankung, Alter ≥ 60 Jahre unabhängig von weiteren Risikofaktoren, BMI ≥ 30 ohne weitere Risikofaktoren. Wünschenswert wäre eine größere Studie, in der auch signifikante Unterschiede in den einzelnen Risikokonstellation quantifizierbar gewesen wären.

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 [10].

Wirksamkeit bei Pat. mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2

In der Zulassungsstudie waren etwa 70% der eingeschlossenen Pat. seronegativ. Das entspricht nicht mehr der Versorgung in Deutschland.

Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Studien zum Vergleich der verschiedenen, jetzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen liegen nicht vor. Insbesondere ist hier ein Vergleich mit oralen Virostatika sowie anderen Antikörperkombination sinnvoll.

Die frühe Nutzenbewertung von Casirivimab / Imdevimab findet im „luftleeren“ Raum statt, nachdem diese Antikörperkombination bei den derzeit vorherrschenden Virusvarianten nicht wirksam ist und nicht empfohlen wird.

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
3. 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
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
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. 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)
10. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?_blob=publicationFile