

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Casirivimab/Imdevimab

Vom 6. Oktober 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung.....	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	42
5.2	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	51

5.3	Stellungnahme AstraZeneca GmbH	58
5.4	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	68
5.5	Stellungnahme Shionogi GmbH	75
5.6	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	80
5.7	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	83
5.8	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	88
5.9	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	94
5.10	Stellungnahme DGHO, AGIHO	100
D.	Anlagen.....	112
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	112
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	125

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat am 18. März 2021 eine Ausnahmeregelung zur zeitlich befristeten Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers in Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), die sich während der Feststellung einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite gem. § 5 Infektionsschutzgesetz (IfSG) in einem sog. „Rolling-Review“-Verfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) befanden, beschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab nachgewiesen, dass die Aussetzungsvoraussetzungen entsprechend des o.g. Beschlusses vorliegen. Die Pflicht zur Übermittlung des Dossiers für den Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab nach 5. Kapitel § 11 Verfo zu dem in 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 1 Verfo maßgeblichem Zeitpunkt wurde zeitlich befristet ausgesetzt. Mit Schreiben vom 27. April 2021 hat der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, nach Ablauf der Aussetzungsfrist ein vollständiges Dossier nach 5. Kapitel § 11 Verfo zu übermitteln. Die zeitlich befristete Aussetzung der Pflicht zur

Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 VerfO lässt die an die maßgeblichen Zeitpunkte nach 5. Kapitel § 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 und 2 VerfO anknüpfenden Rechtswirkungen unberührt.

Mit Schreiben vom 9. November 2021 hat der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, nach Ablauf der Aussetzungsfrist – im vorliegenden Fall 5 Monate nach Datum der Zulassung - ein vollständiges Dossier nach 5. Kapitel § 11 VerfO zu übermitteln. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. April 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) gemäß Fachinformation

Ronapreve wird angewendet Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.10.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- c) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Regdanvimab, Remdesivir, Sotrovimab und Nirmatrelvir/Ritonavir sind zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.
- zu 2. Im Anwendungsgebiet der Therapie der COVID-19-Erkrankung, ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, sind keine nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Remdesivir nach § 35a SGB V vom 16. September 2021 und 7. Juli 2022.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt

Zum aktuellen Zeitpunkt orientiert sich die Behandlung der COVID-19-Erkrankung an der klinischen Ausprägung (mild, schwer) mit den vorwiegenden Symptomen.

Ein überwiegender Anteil der Erwachsenen mit leichter bis moderater, symptomatischer COVID-19-Erkrankung kann ambulant (d.h. in häuslicher Isolation) betreut werden. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. Bei Personen in ambulanter Betreuung können supportive Maßnahmen z.B. Analgetika oder Antipyretika und bei älteren und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten ggf. eine Thromboembolieprophylaxe beinhalten.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde der Wirkstoff Remdesivir durch den G-BA bewertet. Es wurde für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert bisher nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Remdesivir nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Patientengruppen bestimmt.

Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Regdanvimab, Sotrovimab und Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, angewendet werden. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung und aufgrund der noch ausstehenden Nutzenbewertungen stellen diese Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen, sodass eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 angezeigt sein kann. Diese Therapiesituation wird auch für den Behandlungsbeginn mit Casirivimab/Imdevimab nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert. In diesen Fällen kann, insbesondere bei einer schweren Organbeteiligung (Lunge, Niere), auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig sein. Für Erwachsene mit schwereren Verläufen, die einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bedürfen, können supportive Maßnahmen unter anderem die frühzeitige Sauerstoffgabe oder bei schwerer respiratorischer Beeinträchtigung auch die mechanische Beatmung sowie in Abhängigkeit der Vor- und Begleiterkrankungen eine Thromboseprophylaxe bzw. therapeutische Antikoagulation und eine bilanzierte Flüssigkeitstherapie beinhalten. Eine Prävention von Sekundärinfektionen sowie eine leitliniengerechte Sepsistherapie sollte gegeben sein.

Entsprechend der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 soll eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung erfolgen. Da dies spätere Therapiesituationen betrifft, ist es von der für das vorliegende Anwendungsgebiet hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst.

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt für alle zu bewertenden Patientenpopulationen eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Casirivimab/Imdevimab. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der COVID-19-Erkrankung gewährleistet. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patienten sind 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 Patienten sind sowohl im Interventionsarm, als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z.B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Für die Behandlung erwachsener und jugendlicher Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Erwachsene und Jugendliche, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Casirivimab/Imdevimab vorliegt, ist keine Aussage zum Zusatznutzen einer Behandlung von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab möglich. Für diese Patientenpopulation (Patientenpopulation a) ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie R10933-10987-COV-2067 (kurz: Studie COV-2067) vor.

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 ein 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, dass Phase 1, 2 und 3 umfasste. 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. 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 eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, aus der Studie ausgeschlossen.

Erwachsene Patientinnen und Patienten wurden in die Kohorte 1 eingeschlossen. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre wurden in die Kohorte 2 eingeschlossen. 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) randomisiert. 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). 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, jedoch liegen für die relevante Teilpopulation der Kohorte 2 für die vorliegende Nutzenbewertung im Dossier keine Daten vor.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie COV-2067 war der Einsatz von zugelassenen oder sich in Prüfung befindlichen antiviralen Wirkstoffen gegen SARS-CoV-2 gemäß Studienplanung nicht erlaubt. Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie COV-2067 insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie COV-2067 stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation der Pandemie in Deutschland

Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie COV-2067 ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein

hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation b) unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.

Des Weiteren ist auf Basis der Angaben im Dossier unklar, mit welchen Virusvarianten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreiteten Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, zirkulierten zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht.

Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse 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, grundsätzlich möglich. Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei 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 aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegenüber der Casirivimab/ Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist (Patientenpopulation b), herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19

Aus den Studienunterlagen und den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers 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. Es wird davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung nach Ermessen des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin erfolgte.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kurieren Patientinnen und Patienten milde und moderate Verläufe in der Regel in häuslicher Isolation aus, während eine Hospitalisierung in der Regel nur bei einer Verschlechterung der Symptomatik aufgrund von COVID-19 erfolgt. Daher kann eine Hospitalisierung im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem Fall herangezogen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab.

Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19

Der Endpunkt „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19“ stellt eine weitere Krankheitsprogression dar und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

COVID-19-Symptome wurden in der Studie COV-2067 mittels des Fragebogens SE-C19 erhoben. Der SE-C19 wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer zur Erhebung der Symptomatik bei ambulanten Patientinnen und Patienten mit COVID-19-Erkrankung validiert. Abgefragt werden die 19 Symptome Fieber, Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit/ Atemschwierigkeiten, Schüttelfrost, Übelkeit, Diarrhö, Kopfschmerzen, rote/tränende Augen, Gliederschmerzen wie Muskelschmerzen, Verlust von Geschmacks-/Geruchssinn, Fatigue, Appetitverlust, Schwindel, Druck/Enge in der Brust, Brustschmerzen, Bauchschmerzen, laufende Nase und Sputum/Schleim. Die COVID-19-Symptome wurden durch die Patientinnen und Patienten täglich von Tag 1 bis einschließlich Tag 29 mittels eines elektronischen Tagebuchs für den Zeitraum der letzten 24 Stunden eingeschätzt. Der Schweregrad der Symptome wurde dabei auf einer 3-Punkt-Skala (0: keine; 1: mild / moderat; 2: schwer) bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Zeit bis zum Abklingen der Symptome vor. Das Abklingen war für die meisten Symptome definiert als ein Wert von 0 auf der Schweregrad-Skala. Lediglich für die Symptome Kopfschmerzen, Fatigue und Husten war auch ein Wert von 1 erlaubt. Die vorgelegten Auswertungen zur Zeit bis zum Abklingen der Symptome, erhoben mittels SE-C19, werden trotz der geringen Rückläufe an Tag 29 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

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. 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)

Die Endpunkte Rückkehr zu normaler Gesundheit und Rückkehr zu normalen Aktivitäten sollten in der Studie COV-2067 anhand einer binären Bewertung (ja / nein) für den Zeitraum der letzten 24 Stunden auf Basis der Einschätzung der Patientinnen und Patienten erhoben werden. Darüber hinaus sollte der Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS durch die Patientinnen und Patienten bewertet werden. Die beiden Fragebogen sowie die EQ-5D VAS standen in den Studienzentren allerdings erst mit Verzögerung zur Verfügung, sodass die Erhebungen nicht bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten durchgeführt werden konnte. Die Rücklaufquoten gingen im Studienverlauf für alle 3 Instrumente bereits früh stark zurück. Darüber hinaus zeigen sich bei den Rücklaufquoten starke Schwankungen im Studienverlauf.

Für die Endpunkte Rückkehr zu normaler Gesundheit, Rückkehr zu normalen Aktivitäten und Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS liegen daher keine verwertbaren Daten vor.

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 pharmazeutische Unternehmer legt für diese Endpunkte im Dossier 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.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie COV-2067 vor, in der Casirivimab/Imdevimab gegenüber Placebo bei nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten in der Frühphase der COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigten, verglichen wurde.

In der Kategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 und Abklingen von COVID-19-Symptomen, erhoben mittels SE-C19, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zum Kontrollarm. Für den weiteren Endpunkt der Kategorie Morbidität, Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Morbiditätsendpunkte Rückkehr zu normaler Gesundheit, Rückkehr zu normalen Aktivitäten und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Daten vor.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten 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.

Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtmortalität, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 und Abklingen von COVID-19-Symptomen wird für Erwachsene und Jugendliche zur Behandlung Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Neutralisierungsaktivität hat, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

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.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Studie COV-2067.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Phase-3-Teil der vorgelegten Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen als niedrig eingestuft.

Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung der Ergebnisse 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, ist grundsätzlich 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. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, die in der Gesamtschau für die Aussagesicherheit die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen rechtfertigen.

- c) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Für die Behandlung jugendlicher Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Neutralisierungsaktivität aufweist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 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, liegen keine Daten vor (siehe Studienbeschreibung bei Patientenpopulation b). Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ronapreve mit dem Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab. Casirivimab/ Imdevimab ist zugelassen zur Behandlung von 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden in Abhängigkeit von Virusvarianten und dem Patientenalter drei Patientengruppen unterschieden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA jeweils eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Zu Patientengruppe a):

Erwachsene und Jugendliche, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Casirivimab/Imdevimab vorliegt, ist keine Aussage zum Zusatznutzen Behandlung von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab möglich. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Zu Patientengruppe b):

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische die Studie COV-2067 vor.

In der Kategorie der Mortalität zeigt sich den Endpunkt Gesamtmortalität ein Vorteil für Casirivimab/Imdevimab. Bei der Morbidität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile bei der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 sowie bei beim Abklingen von COVID-19-Symptomen. Lebensqualitätsdaten wurden nicht erhoben. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor, es werden jedoch keine negativen Effekte von Casirivimab/Imdevimab in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab infrage stellen können. Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.

Aufgrund der Limitationen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung insgesamt reduziert.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/ Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab abgeleitet.

Zu Patientengruppe c):

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 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, liegen keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab somit nicht belegt.

2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Aufteilung der Patientenpopulationen ergibt sich über eine Infektion der Patientinnen und Patienten mit einer Virusvariante gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine bzw. keine ausreichende Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI² sind derzeit 100% der Infektionen in Deutschland den Omikron-Varianten zuzuordnen.

² [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(15.09.2022\)](#)

Die Virusvarianten, bei denen Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr in Deutschland.

Dementsprechend finden sich derzeit in Deutschland keine Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegen die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist.

Die Fachinformation von Casirivimab/Imdevimab sieht vor, dass bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung 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 sind. Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 keine ausreichende Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests besitzt, kommt derzeit keine Patientin oder Patient für eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab in Frage.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ronapreve (Wirkstoffkombination: Casirivimab/Imdevimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_de.pdf

Für Casirivimab/Imdevimab konnte gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland alleinig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten² keine ausreichende Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests nachgewiesen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Patientenpopulationen (Erwachsene und Jugendliche) übereinstimmt, werden die Kosten hier zusammen dargestellt.

In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patient:innen sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Die Kosten für die genannte medikamentöse Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich und demnach nicht bezifferbar.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Casirivimab/Imdevimab	Einmalgabe	1	1	1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Casirivimab/ Imdevimab	600 mg	600 mg	600 mg	1	1 x 600 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Casirivimab/Imdevimab	nicht bezifferbar				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Anwendung von Casirivimab/ Imdevimab wird entsprechend der Monoklonale-Antikörper-Verordnung (MAKV) eine einheitliche pauschale Vergütung für vertragsärztliche Leistungen gewährt. Die Vergütung für die Anwendung von Casirivimab/Imdevimab bei einem mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten beträgt 360 €.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Casirivimab/ Imdevimab	Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patientinnen und Patienten	1	360,00 €	360,00 €

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 14. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. April 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 22. August 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. April 2022	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. August 2022 14. September 2022 21. September 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Casirivimab/Imdevimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre)

Vom 6. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. September 2022 (BAnz AT 19.10.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab gemäß dem Beschluss vom 6. Oktober 2022 (Postexpositionsprophylaxe von COVID-19) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Casirivimab/Imdevimab

Beschluss vom: 6. Oktober 2022

In Kraft getreten am: 6. Oktober 2022

BAnz AT 03.11.2022 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

Ronapreve wird angewendet Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Oktober 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- c) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein

erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- b) Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-48), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität
Morbidität	↑	Vorteile bei der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 und beim Abklingen von COVID-19-Symptomen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie COV-2067^a: adaptive, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-I/II/III-Studie; direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Patientinnen und Patienten in Kohorte 1, die bis zum 24.02.2021 unter Protokoll-Amendment 6 und 7 randomisiert wurden (Datenschnitt vom 19.08.2021).

Mortalität

Studie COV-2067 Endpunkt	Casirivimab/Imdevimab		Placebo		Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Mortalität (bis Tag 169)					
Gesamtmortalität	1192	1 (0,1)	1193	7 (0,6)	0,14 [0,02; 1,16]; 0,035 ^c

Morbidität

Studie COV-2067 Endpunkt	Casirivimab/Imdevimab		Placebo		Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Morbidität (bis Tag 29)					
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19	1192	11 (0,9)	1193	40 (3,4)	0,28 [0,14; 0,53]; <0,001
Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19	1192	3 (0,3)	1193	9 (0,8)	0,33 [0,09; 1,23]; 0,086

Studie COV-2067 Endpunkt	Casirivimab/Imdevimab		Placebo		Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Morbidität (bis Tag 29)					
Abklingen von COVID-19- Symptomen (SE-C19) ^e	1192	10,0 [9,0; 11,0] ^f 683 (57,3)	1193	13,0 [12,0; 15,0] ^f 591 (49,5)	1,27 [1,14; 1,42]; < 0,001
Rückkehr zu normaler Gesundheit	keine verwertbaren Daten ^g				
Rückkehr zu normalen Aktivitäten	keine verwertbaren Daten ^g				
Gesundheits- zustand (EQ 5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^g				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

Studie COV-2069 Endpunkt	Casirivimab/Imdevimab		Placebo		Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
UEs (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten ^h				
SUEs	keine verwertbaren Daten ⁱ				
schwere UEs ^j	keine verwertbaren Daten ⁱ				
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^h				
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten ^k				
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Daten ^l				

^a Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).

^b Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

^c Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

^d Effekt und KI: Cox Proportional Hazards Modell mit Behandlung und Land als feste Effekte; p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach Land

^e Patientinnen und Patienten mit einem Rohwert ≤ 3 über alle Symptome zu Studienbeginn wurden zensiert

^f Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 B und Modul 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht.

^g unzureichende Rücklaufquoten

^h in der Studie nicht systematisch erhoben

ⁱ Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft

^j operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^k keine verwertbaren Daten, da unklar bleibt, wie infusionsbedingte Reaktionen in der Studie erhoben wurden

^l Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen SUEs bzw. schweren UEs identifiziert. UEs wurden in der relevanten Studie nicht systematisch erhoben; eine Auswahl spezifischer UEs auf Basis der aufgetretenen UEs ist daher nicht möglich.

Verwendete Abkürzungen:
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; mFAS: Modified Full Analysis Set; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der mFAS-Population; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

- c) Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist

0 Patientinnen und Patienten

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist

0 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ronapreve (Wirkstoffkombination: Casirivimab/Imdevimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_de.pdf

Für Casirivimab/Imdevimab konnte gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland alleinig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten¹ keine ausreichende Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests nachgewiesen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Casirivimab/Imdevimab	Nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Oktober 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹ [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(15.09.2022\)](#)

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 3. November 2022
BAnz AT 03.11.2022 B1
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Casirivimab/Imdevimab
(Postexpositionsprophylaxe einer COVID-19 Infektion, ≥ 12 Jahre)**

Vom 6. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. September 2022 (BAnz AT 19.10.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab wie folgt ergänzt:

Casirivimab/Imdevimab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Oktober 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg zur Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Post-Expositions-Prophylaxe:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg und ohne vollständige Immunisierung zur Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Post-Expositions-Prophylaxe:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- c) Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg und vollständiger Immunisierung zur Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Post-Expositions-Prophylaxe:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg zur Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	Ø	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- b) Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg und ohne vollständige Immunisierung zur Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile bei der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 (Kohorte B) und bei symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie COV-2069: randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Kohorte A: SARS-CoV-2 negativ zu Studienbeginn, ≥ 12 Jahre;

Kohorte B: SARS-CoV-2 positiv zu Studienbeginn, ≥ 12 Jahre

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-47), sofern nicht anders indiziert.



Mortalität

Studie COV-2069 Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab		Placebo		Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamt mortalität (bis Tag 225)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	1 174	3 (0,3)	1 143	1 (0,1)	2,92 [0,30; 28,04]; 0,530
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR- Test zu Studienbeginn)	165	0 (0)	171	0 (0)	–

Morbidität

Studie COV-2069 Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab		Placebo		Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a absolute Differenz (AD) ^b
Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	1 174	15 (1,3)	1 143	78 (6,8)	0,19 [0,11; 0,32]; < 0,001 AD: 5,5 %
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 AD: 13,3 %
Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (CDC Definition; ergänzend dargestellt)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	1 174	9 (0,8)	1 143	61 (5,3)	0,14 [0,07; 0,29]; < 0,001 AD: 4,5 %
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 AD: 12,8 %
Positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test unabhängig von Symptomen (ergänzend dargestellt)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	1 174	56 (4,8)	1 143	145 (12,7)	0,38 [0,28; 0,51]; < 0,001 AD: 7,9 %
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR- Test zu Studienbeginn)	nicht zutreffend				
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 (bis Tag 29)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT- qPCR-Test zu Studienbeginn)	1 174	0 (0)	1 143	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 AD: 2,3 %

² Nur bei statistisch signifikanten Ergebnissen.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Studie COV-2069 Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab		Placebo		Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)					
keine verwertbaren Daten ^d					
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)	1 439	0	1 428	0	–
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR- Test zu Studienbeginn)	165	0	170	0	–

a: eigene Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994)

b: eigene Berechnung des IQWiG, asymptotisch

c: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ

d: Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft.

e: Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

Verwendete Abkürzungen:

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; vs.: versus

- c) Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg und vollständiger Immunisierung zur Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	Ø	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg zur Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist. (Patientenpopulation a)

0 Patientinnen und Patienten

Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg zur Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist. (Patientenpopulationen b + c)

0 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ronapreve (Wirkstoffkombination: Casirivimab/Imdevimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_de.pdf

Bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung sind 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 Casirivimab/Imdevimab konnte gegenüber den zum Stand der Beschlussfassung in Deutschland alleinig zirkulierenden Omikron-Virusvarianten³ keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg zur Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19. (Patientenpopulation a – c)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Casirivimab/Imdevimab	nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Oktober 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

³ Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (15. September 2022)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. April 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Casirivimab Imdevimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab (COVID-19-Infektion, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bu



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab (COVID-19-Infektion, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Casirivimab/Imdevimab
- **Handelsname:** Ronapreve
- **Therapeutisches Gebiet:** COVID-19-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-04-15-D-810)

Modul 1

(PDF 826,73 kB)

Modul 2

(PDF 446,85 kB)

Modul 3B

(PDF 1,47 MB)

Modul 4B

(PDF 4,46 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4B

(PDF 42,59 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 9,16 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/819/>

15.07.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab (COVID-19-Infektion, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bu
Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (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 (siehe Abschnitt 4.2).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19 Erkrankung, die
keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von
COVID-19 besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Casirivimab/Imdevimab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Stand der Information: Juli 2022

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten
Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5.
Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-
BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf
hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss
über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,09 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2022
 - Mündliche Anhörung: 22.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.08.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Casirivimab/Imdevimab - 2022-04-15-D-810*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab (COVID-19-Infektion, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bu
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.04.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. August 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	05.08.2022
Gilead Sciences GmbH	22.07.2022
AstraZeneca GmbH	01.08.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	02.08.2022
Shionogi GmbH	03.08.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	03..08.2022
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	04.08.2022
Pfizer Pharma GmbH	05.08.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2022
DGHO, AGIHO	06.08.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Hr. Dr. Tchernook	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Luig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Sommer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Roske	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Dransfeld	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AstraZeneca GmbH						
Fr. Surmund	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Jah	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Wallisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Mohrlang	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Shionogi GmbH						
Hr. Danzl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Kölling	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						

Fr. Worf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Yearley	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)						
Hr. Prof. Dr. Fätkenheuer	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Hr. Bellmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Löffler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO, AGIHO						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	05.08.2022
Stellungnahme zu	Casirivimab/Imdevimab / Ronapreve [®] (Behandlung von COVID-19) 2022-04-15-D-810
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i> <i>Emil-Barell-Straße 1</i> <i>79639 Grenzach-Wyhlen</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A. Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens zur „Behandlung einer COVID-19-Erkrankung“ Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) ist die erste Kombination zweier neutralisierender monoklonaler Antikörper, die eine reguläre EMA-Zulassung zur „Behandlung einer COVID-19-Erkrankung 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“ erhalten hat. Ihre Entwicklung inklusive einem breiten klinischen Entwicklungsprogramm erfolgte vollständig unter Pandemiebedingungen bei einem 2020 erstmals aufgetretenen neuen Erreger – SARS-CoV-2. Casirivimab/Imdevimab blockieren die Oberflächenproteine von SARS-CoV-2 und verhindern bereits das Eindringen des Virus in die Wirtszelle. Diese frühe Blockade der Virusvermehrung kann vor schweren Infektionen schützen und auch die Gefahr der Ansteckung, die von den primär Infizierten ausgeht, reduzieren. In dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab im Anwendungsgebiet „Behandlung einer COVID-19-Erkrankung 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 besteht“ wurden die bedeutsamen Vorteile von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ belegt.	Die einführenden Angaben werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese lassen sich wie folgt zusammenfassen: • Die einmalige Gabe von Casirivimab/Imdevimab reduziert erheblich den Anteil der Patienten mit „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ und zeigt signifikante Vorteile für die Zeit bis zum Abklingen von COVID-19 Symptomen. • Der klinische Nutzen von Casirivimab/Imdevimab zeigt sich unabhängig vom Serostatus, sowohl seropositive (geimpfte oder genesene Patienten) als auch seronegative Patienten profitieren von Casirivimab/Imdevimab. • Casirivimab/Imdevimab zeichnen sich zudem durch ein hervorragendes Sicherheitsprofil aus – die Verträglichkeit liegt auf Placeboniveau.	
B. Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvariante 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 (1, 2). Das IQWiG bestätigt in seiner Bewertung, dass Personen nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 ohne ausreichende Neutralisationsaktivität betroffen sind. Entsprechend Risk-Management-Plan ist für jede neue Virusvariante die Neutralisationsaktivität nachzuweisen. Alle Informationen werden mit	Auf Basis der Angaben im Dossier ist unklar, mit welchen Virusvarianten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreiteten Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, zirkulierten zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht. Erwachsene und Jugendliche, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Casirivimab/Imdevimab vorliegt, ist keine Aussage zum Zusatznutzen einer Behandlung von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab möglich.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den regulatorischen Behörden national und international geteilt. Daraus leiten sich die aktuellen Empfehlungen zur jeweiligen Anwendung ab. 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 (1, 2). Das IQWiG bestätigt in seiner Bewertung, dass Personen nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 ohne ausreichende Neutralisationsaktivität betroffen sind. Entsprechend Risk-Management-Plan ist für jede neue Virusvariante die Neutralisationsaktivität nachzuweisen. Alle Informationen werden mit den regulatorischen Behörden national und international geteilt. Daraus leiten sich die aktuellen Empfehlungen zur jeweiligen Anwendung ab. <u>Fazit:</u> Jede Virusvariante von SARS-CoV-2 wird hinsichtlich Neutralisationsaktivität von Casirivimab/Imdevimab geprüft. Eine Behandlung ist ausschließlich bei positiver Prüfung empfohlen und stellt damit die Wirksamkeit für Patienten sicher.	Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.
C. Einschränkung der Studienpopulation aufgrund des Immunstatus Zu Studienbeginn der COV-2067 wurde der Serostatus durch serologische Immunassays (Nachweis von Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 S-Protein [IgA und IgG] und N-Protein [IgG]) bestimmt.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Insgesamt wird die Patientenpopulation b) unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der klinischen Realität erfolgt die Überprüfung des Immunstatus nicht routinemäßig, aber wenn, dann ebenfalls durch Bestimmung des Serostatus. Dabei werden Assays empfohlen und genutzt, die nur Antikörper gegen das S-Protein nachweisen (3). Eine Diskriminierung, ob eine Patientin oder ein Patient infiziert oder geimpft war, erfolgt somit nicht und spielt für eine individuelle Therapieentscheidung für oder gegen den Einsatz von neutralisierenden monoklonalen Antikörpern oder anderen antiviralen Substanzen gegen SARS-CoV-2 keine Rolle. Die betroffene Patientin oder der betroffene Patient wird immer individuell betrachtet. Dies schließt u. a. den Impfstatus/vorherige Infektion (Zeitpunkt/Variante), Abstand zur Impfung/Infektion, immuninvasive Erregereigenschaften sowie Risikofaktoren (wie z. B. Alter) mit ein. Die Aussage zum Serostatus ist teilweise schwer zu interpretieren. Eine Patientin oder ein Patient mit IgA kann akut infiziert sein, aber auch ein persistierendes IgA haben. Eine Patientin oder ein Patient mit IgG kann geimpft oder genesen sein, jedoch ist bisher ungeklärt, welche Titer für den weiteren Schutz benötigt werden und ob kommende Virusvarianten in den Schutz inbegriffen sind. Die Studie COV-2067 belegt den klinischen Nutzen für alle Patienten unabhängig von ihrem Serostatus. Dies hat die EMA mit der Zulassung unabhängig vom Serostatus bestätigt. Die Analyse unabhängig vom Serostatus zu Studienbeginn zeigt eine Risikoreduktion von 72 % für „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ (Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo: 11/1192 vs. 40/1193, RR = 0,28; 95 %-KI [0,14; 0,53]; $p < 0,0001$).	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Casirivimab/Imdevimab-Arm waren 311 Patienten (26,1 %), im Placebo-Arm 284 (23,8 %) zu Studienbeginn seropositiv. Bei den seropositiven Patienten zeigt sich analog zu der ganzen Studienpopulation eine Risikoreduktion von 80 % für „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ (2/311 (26,1 %) vs. 9/284 (23,8 %), RR = 0,2; 95 %-KI [0,04; 0,93]; p = 0,0305). Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Serostatus. Betrachtet man ausschließlich die Placebo-Patienten, so ist die Ereignisrate bei Seronegativen (3,4 %) ähnlich mit der bei Seropositiven (3,2 %). Somit ist der Serostatus der Placebo-Patienten nicht prädiktiv für eine spätere „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“. Die Ergebnisse der COV-2067 zeigen, dass alle Patienten unabhängig von ihrem Serostatus zu Studienbeginn profitieren. Durch den Serostatus gibt es keine Effektmodifikationen. Die Zweifel an der Aussagesicherheit, die das IQWiG in Bezug auf die Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie mit einer Mehrzahl von immunisierten Menschen formuliert, sind aus unserer Sicht nicht begründet. Diesbezüglich gemachte Einschränkung des Anwendungsgebietes in der IQWiG-Bewertung für die Behandlung einer COVID-19-Erkrankung für Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind nicht nachvollziehbar. <u>Fazit:</u> Casirivimab/Imdevimab hat die Wirksamkeit sowohl für seronegative als auch für seropositive Patienten belegt und reduziert signifikant das	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Risiko für „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“.	
D. Anzahl der Patienten Faktoren wie zukünftige Virusvarianten, deren Virulenz und die Berücksichtigung von Impfstatus und Dauer der Immunität sind in der gegebenen Dynamik nicht vorhersagbar. Jegliche Schätzung entspricht einem spekulativen Vorgehen, welches wir für die Berechnung von möglichen Patientenzahlen nicht als zweckmäßig empfinden. <u>Fazit:</u> Eine Kalkulation mag unter größtmöglichen Annahmen zwar noch möglich sein, eine sinnhafte und realistische Quantifizierung einer zukünftig-gen Patientenpopulation ist aus unserer Sicht jedoch nicht sachgemäß.	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Aufteilung der Patientenpopulationen ergibt sich über eine Infektion der Patientinnen und Patienten mit einer Virusvariante gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine bzw. keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI² sind derzeit 100% der Infektionen in Deutschland den Omikron-Varianten zuzuordnen. Die Virusvarianten, bei denen Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr in Deutschland. Dementsprechend finden sich derzeit in Deutschland keine Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegen die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist. Die Fachinformation von Casirivimab/Imdevimab sieht vor, dass bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung 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 sind. Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	besitzt, kommt derzeit keine Patientin oder Patient für eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab in Frage.

Literaturverzeichnis

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Ronapreve® 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022. URL: www.fachinfo.de [aufgerufen am: 28.07.2022].
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Ronapreve® 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022. URL: www.fachinfo.de [aufgerufen am: 28.07.2022].
3. RKI. Epidemiologisches Bulletin (21/2022), STIKO: 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 25.05.2022). URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/21_22.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 04.08.2022].

5.2 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	5. August 2022
Stellungnahme zu	Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> 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. Das IQWiG erachtet die Argumentation des pU, die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sei nicht berechenbar, als nur teilweise nachvollziehbar. So könne ein möglicher Ansatz zur Schätzung der Patientenzahl sein, Annahmen zu treffen und der Unsicherheit mittels Spannen zumindest teilweise Rechnung zu tragen. Alternativ könne eine Anzahl an Patientinnen und Patienten auf Grundlage der Datenbasis des Robert Koch-Instituts (RKI) zu bestätigten und hospitalisierten COVID-19-Fällen nach Altersgruppen und Meldewochen geschätzt werden. <u>Position Gilead Sciences:</u> Während es Annahmen-basiert auch unserer Auffassung nach grundsätzlich möglich ist, eine Patientenzahl in der GKV-	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Aufteilung der Patientenpopulationen ergibt sich über eine Infektion der Patientinnen und Patienten mit einer Virusvariante gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine bzw. keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI sind derzeit 100% der Infektionen in Deutschland den Omikron-Varianten zuzuordnen. Die Virusvarianten, bei denen Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr in Deutschland. Dementsprechend finden sich derzeit in Deutschland keine Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegen die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist. Die Fachinformation von Casirivimab/Imdevimab sieht vor, dass bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung die Erkenntnisse über die Eigenschaften der

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zielpopulation rechnerisch abzuschätzen und den Pandemie-immanenten Unsicherheiten über eine Spanne Rechnung zu tragen [1, 2], stellt sich zunehmend die Frage, ob die Unsicherheiten vor allem aufgrund der im Folgenden aufgeführten Aspekte nicht zwischenzeitlich so ausgeprägt sind, dass diese die Sinnhaftigkeit dieser Schätzung grundsätzlich in Frage stellen: 1. <u>Virusvarianten</u>: Bereits jetzt zeigt sich, dass sich die verschiedenen Varianten hinsichtlich ihrer Pathogenität, aber auch hinsichtlich ihrer Infektiosität und Virulenz unterscheiden, und die Art der Variante damit einen maßgeblichen Einfluss auch auf die Entwicklung der Patientenzahlen hat. Eine Voraussage der zukünftigen Varianten, resp. des Profils zukünftiger Varianten ist jedoch unmöglich. 2. <u>Kontakt- und/oder risikoreduzierende Maßnahmen</u>: Die pandemische Entwicklung ist maßgeblich geprägt von multiplen Faktoren, darunter zum einen nationale verpflichtende kontakt- und/oder risikoreduzierende Maßnahmen, aber auch nationale und internationale Reiserestriktionen, die nachweislich einen erheblichen Einfluss insbesondere auch auf die Entwicklung der Inzidenz haben. Zukünftige Maßnahmen auf nationaler oder	zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen sind. Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests besitzt, kommt derzeit keine Patientin oder Patient für eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab in Frage.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	internationaler Ebene sind jedoch nur bedingt, resp. nicht vorhersagbar. 3. <u>RKI-Datenbasis</u>: An das RKI weitergeleitet werden die COVID-19-Meldungen, die der Falldefinition des RKI entsprechen. Ein COVID-19-Fall ist dabei definiert als ein klinisches Bild von COVID-19 mit epidemiologischer oder labordiagnostischer Bestätigung oder als labordiagnostisch nachgewiesene Infektion bei nicht erfülltem oder nicht bekanntem klinischem Bild [3]. In Veröffentlichungen des RKI, die nicht nach Falldefinitionskategorien differenzieren, werden nur Fälle gezählt, bei denen der labordiagnostische Nachweis mittels Nukleinsäurenachweis oder Erregerisolierung erfolgt ist. Aufgrund der zwischenzeitlich geänderten Vorgaben beispielweise hinsichtlich der Entisolierung, aber auch der nunmehr weitgehend gelockerten Reiserestriktionen in Bezug auf Testvorgaben, ist davon auszugehen, dass nurmehr in den Situationen, in denen ein Nukleinsäure-Nachweis notwendig ist, dieser auch tatsächlich durchgeführt wird. Das führt dazu, dass die vom RKI berichteten Daten naturgemäß eine deutliche Unterschätzung in nicht bekanntem Ausmaß darstellen. Erschwerend hinzu kommt, dass die Anzahl der gemeldeten	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	COVID-19-Fälle von weiteren Faktoren wie der Aus-, resp. Überlastung der zuständigen Melde- und Gesundheitsbehörden sowie auch der Verfügbarkeit von (insbesondere auch kostenlosen) Testmöglichkeiten deutlich beeinflusst wird. Des Weiteren werden naturgemäß auch die asymptomatischen Infektionen nicht erfasst und führen weiterhin zu einer deutlichen Unterschätzung der Infektionszahlen. In Anbetracht der Unsicherheiten der jeweiligen Annäherungen an die Ermittlung der Zielpopulation stellen die Zahlen grundsätzlich eine Momentaufnahme dar und können sowohl eine deutliche Überschätzung als auch eine deutliche Unterschätzung darstellen. Vor diesem Hintergrund ist die Angabe der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zwar grundsätzlich möglich, in ihrer Sinnhaftigkeit für die Ausnahmekonstellation der COVID-19-Pandemie jedoch unserer Auffassung nach zu hinterfragen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> -	

Literaturverzeichnis

- [1] Gilead Sciences GmbH. Remdesivir (Veklury®). Modul 3A. COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). 31. März 2021.
- [2] Gilead Sciences GmbH. Remdesivir (Veklury®). Modul 3A. Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. 14. Januar 2022.
- [3] Robert Koch-Institut. Falldefinition Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2), Stand: 23. Dezember 2020.

5.3 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	05. August 2022
Stellungnahme zu	Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.07.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) nehmen. Casirivimab/Imdevimab ist angezeigt zur Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (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 [1]. AstraZeneca beantragt derzeit bei der EMA eine Indikationserweiterung eines bereits zugelassenen Produkts für die ambulante Behandlung von COVID-19 und ist daher von dem Verfahren direkt betroffen.	Die einführenden Angaben werden zu Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28ff.	<u>Abschnitt 2.3.2. – Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie</u> In seiner Nutzenbewertung erläutert das IQWiG, dass in der Studie COV-2067 Patient:innen mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 ausgeschlossen wurden. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung wies dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits einen Impfschutz auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung reduzieren würde. Patient:innen mit unvollständiger Immunisierung, relevantem Risiko für unzureichendes Impfansprechen und/oder Vorliegen von Immunkompetenz, vollständiger Impfung und komplexen Risikofaktoren würden jedoch weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besitzen. Das IQWiG schlussfolgert in diesem Zusammenhang, dass ein Evidenztransfer von der ungeimpften Studienpopulation auf die vorgenannte Population mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf möglich sei [2]. <u>Anmerkungen AstraZeneca:</u> AstraZeneca begrüßt diese Auffassung und auch die Entwicklung der Einschätzung des IQWiG gegenüber der	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie COV-2067 ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu

Nutzenbewertung zu Remdesivir vom 19.04.2022 [3], wo die Möglichkeit eines Evidenztransfers von Ungeimpften auf Geimpfte grundsätzlich ausgeschlossen wurde. Die Tatsache, dass jedoch auch nach erfolgter Impfung, beispielsweise in den oben genannten Fällen (u.a. unvollständigem/unzureichendem Impfansprechen und/oder Vorliegen von Immunkompetenz sowie vollständiger Impfung und Vorliegen von komplexen Risikofaktoren), nach wie vor ein Risiko für einen schweren Verlauf bestehen kann, wurde hierbei noch außer Acht gelassen. Impfungen gegen SARS-CoV-2 bieten nach wie vor keinen vollständigen Schutz vor SARS-CoV-2-Infektion, COVID-19 und einem schweren COVID-19-Verlauf. Aktuelle Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI) zeigen unter Personen mit Auffrischimpfung beispielsweise eine Impfeffektivität gegen eine Hospitalisierung von 61% bis 85% [4]. Die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs ist außerdem mit erhöhten Sterblichkeitsraten im Krankenhaus sowie einem erhöhten langfristigen Sterblichkeitsrisiko nach der Entlassung verbunden. Zwischen August 2021 und Januar 2022 in den USA durchgeführte Studien belegen, dass die Sterblichkeitsraten im Krankenhaus selbst nach zwei oder drei Impfdosen hoch sind (10,3% bzw. 7,1%) [5]. Es verbleibt somit auch bei geimpften Patient:innen ein bedeutendes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung, den es aufgrund der assoziierten Mortalität, der Beeinträchtigung der Erholungsrate, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Auswirkungen auf die mentale Gesundheit und Erwerbstätigkeit der Patienten zu vermeiden gilt [6, 7, 8]. Generell besteht bei Patient:innen ab einem höheren Alter (über 50 – 65 Jahre) und/oder mit bestimmten Vorerkrankungen, wie z.B. chronische Lungen-, Herz- oder Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, immunsupprimierende Erkrankungen oder Therapien grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für einen schweren	Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation b) unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet. Des Weiteren ist auf Basis der Angaben im Dossier unklar, mit welchen Virusvarianten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreiteten Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, zirkulierten zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht. Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse 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, grundsätzlich möglich.
--	---

	COVID-19-Verlauf, sowohl bei Ungeimpften als auch bei Grundimmunisierten [9, 10]. Besonders hervorzuheben sind dabei Patient:innen mit eingeschränkter Immunfunktion. Eine verringerte und teilweise verzögerte Immunantwort mit niedrigeren Antikörperkonzentrationen als bei den gesunden Kontrollpopulationen wurde bereits bei Patient:innen mit einer weniger ausgeprägten Immundefizienz beschrieben. Patient:innen mit einer ausgeprägten Immundefizienz entwickeln wenig bis gar keine Immunantwort, weder nach einer Infektion noch nach einer Impfung [11]. Für diese Patient:innen besteht ein besonders erhöhtes Risiko für ein Nicht-Ansprechen, bzw. eine nicht ausreichende Immunantwort, auf die Impfungen gegen SARS-CoV-2, sodass im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion keine schnelle und adäquate Immunreaktion erfolgen kann [9, 10]. Ferner muss das Nachlassen des Impfschutzes mit fortschreitender Zeit berücksichtigt werden [12, 13]. Die Immunantwort und somit die Schutzwirkung gegen SARS-CoV-2 sind folglich u.a. vom individuellen Gesundheitszustand der Patient:innen, von der Anzahl der Impfungen und dem Zeitpunkt der letzten Impfung abhängig. Die zuvor aufgeführten Faktoren spiegeln sich auch in der Zahl der Impfdurchbrüche mit COVID-19 und nachfolgender Hospitalisierungen wider. Aktuell ist unter den symptomatischen COVID-19-Fällen der Anteil an Personen mit Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung deutlich größer als der Anteil ungeimpfter Personen [4]. Zudem ist etwa 1/3 der hospitalisierten COVID-19-Fälle grundimmunisiert oder hatte mindestens eine Auffrischimpfung [14]. Somit ist nicht nur unter ungeimpften Patient:innen, sondern auch unter mindestens einmalig gegen SARS-CoV-2 geimpften Patient:innen ein spürbarer Mehrwert einer antiviralen Therapie oder einer Antikörpertherapie bezüglich der Vermeidung eines schweren COVID-19-Verlaufs sowie der Krankheitsfolgen zu	
--	--	--

S. 22ff	erwarten, sodass diese Patient:innen, insbesondere die mit einem Risikoprofil, durchaus auch eine relevante zu therapierende Gruppe darstellen. In den aktuellen deutschen Leitlinien zur ambulanten medikamentösen Therapie von Patient:innen mit COVID-19 wird der Anwendungsbereich antiviraler Arzneimittel und monoklonaler Antikörper nicht nur auf Ungeimpfte eingeschränkt. Auch immunsupprimierte Patient:innen mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, kommen für eine Behandlung grundsätzlich infrage [15]. Im Zusammenhang mit den genannten Einflussfaktoren auf die Immunantwort gegen SARS-CoV-2 sollte sich die Feststellung einer Behandlungsindikation deshalb aus Sicht von AstraZeneca primär an der individuellen Situation, unabhängig vom Impfstatus, der jeweiligen Patient:innen orientieren. Die aktuelle Einschätzung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab spiegelt die dargestellte Situation wider. Außerdem stimmt sie auch mit der Auffassung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) überein, die sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertung von Remdesivir im gleichen Anwendungsgebiet zeigt, wo ein Zusatznutzen für die gesamte Studienpopulation, unabhängig vom Impfstatus gesehen wird [16]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ein Evidenztransfer im Rahmen der Nutzenbewertung ist angemessen. <u>Abschnitt 2.3.2. – Für die Nutzenbewertung relevante Studienphasen und Kohorten</u> Da der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine Daten	
---------	---	--

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 vorgelegt hat, schlussfolgert das IQWiG, dass für diese Teilpopulation keine Aussage zum Zusatznutzen möglich und somit ein Zusatznutzen nicht belegt sei [2]. <u>Anmerkungen AstraZeneca:</u> AstraZeneca geht vor dem Hintergrund des Erkrankungsbildes bei COVID-19 davon aus, dass sich beobachtete Wirksamkeitseffekte von einer Population, die ≥ 18 Jahre alt ist, auf Patient:innen im Alter von 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht übertragen lassen. Studien der Pharmakokinetik bei Erwachsenen ergaben, dass 40 kg (das ungefähre mittlere Körpergewicht eines 12-Jährigen) im Allgemeinen das untere Ende des Körpergewichtsbereichs ist, der keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Sicherheit von Medikamenten hat [17]. Es kann in diesem Zusammenhang auch angemerkt werden, dass die Zulassung der EMA für Casirivimab/Imdevimab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der präsentierten Daten für Patient:innen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht erfolgte. Vor diesem Hintergrund schreibt der pU in seinem Modul 4 auch „Für die adoleszente Population (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mind. 40 kg) ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten auszugehen; dies gilt auch basierend auf den Feststellungen der EMA, welche die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer darstellen“ [18]. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>	Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 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, liegen keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab somit nicht belegt.
---	---

	Eine Differenzierung des Zusatznutzens zwischen Patient:innen ab 18 Jahren und Patient:innen im Alter von 12 bis <18 Jahren ist nicht sachgerecht.	
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022 [Zugriff: 19.07.2022]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_de.pdf
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022). IQWiG-Bericht Nr. 1390 Casirivimab/Imdevimab (Behandlung von COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 vom 13.07.2022 [Zugriff: 19.07.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5676/2022-04-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Casirivimab_Imdevimab_D-810.pdf
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022). IQWiG-Bericht Nr. 1328 Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 vom 11.04.2022 [Zugriff: 21.07.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5438/2022-01-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Remdesivir-D-789.pdf
4. Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) vom 28.04.2022 [Zugriff: 22.07.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-04-28.pdf?__blob=publicationFile
5. Mielke N, Johnson S, Bahl A. Boosters reduce in-hospital mortality in patients with COVID-19: An observational cohort analysis. Lancet Reg Health Am. 2022 Apr;8 [Zugriff: 22.07.2022]. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2667-193X%2822%2900044-8>
6. Simon D, Tascilar K, Fagni F, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis. 2021 Oct;80(10):1312-1316 [Zugriff: 22.07.2022]. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220461>
7. Ben-Dov IZ, Tzukert K, Aharon M, et al. Response to tozinameran (BNT162b2) booster in twice-vaccinated kidney transplant and maintenance dialysis patients. J Nephrol. 2022 Apr;35(3):761-763 [Zugriff: 22.07.2022]. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01235-3>
8. Hsu CM, Lacson EK, Manley HJ, et al. Seroreponse to Third Doses of SARS-CoV-2 Vaccine Among Patients Receiving Maintenance Dialysis. Am J Kidney Dis. 2022 Apr 1:S0272-6386(22)00581-9 [Zugriff: 22.07.2022]. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.03.002>
9. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand der Information: 26.11.2021 [Zugriff: 22.07.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=4BBA3DA73AE6EF51DE17C7FBF27A0E13.internet101?nn=13490888#doc13776792bodyText15
10. Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:19–25 [Zugriff: 22.07.2022]. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7101a4>
11. Ständige Impfkommission, Robert Koch-Institut. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung: Personen mit Immundefizienz. Epidemiologisches Bulletin 39/2021 vom 30.09.2021 [Zugriff: 22.07.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/39_21.pdf?__blob=publicationFile

12. Menni C, May A, Polidori L, et al. COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr 8:S1473-3099(22)00146-3 [Zugriff: 22.07.2022]. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00146-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00146-3)
13. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Feb 18;71(7):255-263 [Zugriff: 22.07.2022]. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107e2>
14. Robert Koch-Institut. Inzidenzen der symptomatischen und hospitalisierten COVID-19-Fälle nach Impfstatus vom 28.04.2022 [Zugriff 22.07.2022]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Inzidenz_Impfstatus.xlsx?__blob=publicationFile
15. Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Kluge S, et al. Empfehlungen zur ambulanten medikamentösen Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 342-9. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0203 [Zugriff: 22.07.2022]. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=224979>
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) vom 07.07.2022 [Zugriff: 20.07.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8641/2022-07-07_AM-RL-XII_Remdesivir_D-789_TrG.pdf
17. Food and Drug Administration (FDA). Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials. Guidance for Industry. March 2019 [Zugriff: 21.07.2022]. <https://www.fda.gov/media/113499/download>
18. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®). Modul 4B. Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Stand: 14.04.2022 [Zugriff: 21.07.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5674/2022_04_11_M4B_Cas_Im_2067.pdf

5.4 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	02.08.2022
Stellungnahme zu	Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 <i>81675 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.07.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) im Anwendungsgebiet 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. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem zugelassenen Produkt im entsprechenden Anwendungsgebiet (Sotrovimab) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.	Die einführenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern: Für die vorliegende Bewertung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen. Ebenso war für die Bewertung die Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen vorgesehen. Jedoch gingen im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Betroffenen oder Patientenorganisationen ein.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab ergibt sich kein Änderungsbedarf.

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GSK begrüßt die Einbindung eines externen Sachverständigen. Es bleibt jedoch unklar, welchen Beitrag der externe Sachverständige konkret geleistet hat. Dies ist insofern bedauerlich, da sich das hier vorliegende Anwendungsgebiet vor allem auf vulnerable Patienten mit einem sehr hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Erkrankungsverlauf bezieht. Erfahrungen mit dieser diversen Patientenpopulation können für eine Bewertung besonders wertvoll sein. GSK regt im Sinne einer transparenten Darstellung an, hier weitere Details zu nennen. Diese Vorgehensweise sieht GSK auch für zukünftige Bewertungsverfahren als empfehlenswert an. GSK bedauert, dass bei der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldung von Patientenorganisationen vorlag.	
Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten und Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie GSK begrüßt, dass das IQWiG die Bewertung des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) nicht wie bei vorangegangenen COVID-19 Verfahren vollständig auf die aus seiner Sicht schwierige Übertragbarkeit der Studiendaten auf die aktuelle Pandemie-Situation stützt. Die Vorgehensweise, die Bewertung nur auf solche SARS-CoV-2-Varianten zu beziehen, bei denen das Arzneimittel voll wirksam bleibt bzw. nur etwas weniger wirksam ist, sowie auf Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen, erscheint in einer sich schnell verändernden Pandemie-Situation schlüssig und angebracht. Ebenso	Trotz großer Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse 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, grundsätzlich möglich. Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei 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 aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die mit einer Virusvariante infiziert sind,

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
positiv zu bewerten ist der Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht. Es ist offensichtlich, dass sich die Rahmenbedingungen hinsichtlich der vorherrschenden Varianten und des Impfstatus der Bevölkerung im Laufe der Pandemie verändert haben und sich weiter verändern werden. Es handelt sich um eine hochdynamische pandemische Situation, bei der auf keinerlei Erfahrungswerte zurückgegriffen werden kann. Vor diesem Hintergrund sieht GSK die Vorgehensweise des IQWiG als folgerichtig an.	gegenüber der Casirivimab/ Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist (Patientenpopulation b), herangezogen.
Übertragbarkeit der Studiendaten auf Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht Entgegen der Empfehlung des IQWiGs, die vorliegenden Studiendaten und den sich daraus ergebenden Zusatznutzen nicht auf die Population der Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht zu übertragen, unterstützt GSK die Entscheidung der Europäischen Arzneimittelkommission, die die vorliegenden Daten als ausreichend für eine Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren erachtet hat.	Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 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, liegen keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab somit nicht belegt.
Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Auf S. 49 ff. schreibt das IQWiG in seiner Bewertung: „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	Die Anmerkungen werden zu Kenntnis genommen. Die Virusvarianten, bei denen Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr in Deutschland.

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.“ Es ist offensichtlich, dass die genaue Bestimmung der Zielpopulation vor dem Hintergrund der COVID-19 Pandemie äußerst schwierig und mit massiver Unsicherheit behaftet ist. Das IQWiG hat auf S. 50 der Bewertung mögliche Vorgehensweisen zu einer Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dargestellt. GSK hält es aufgrund der SARS-CoV-2 Herausforderung, vor der unser System steht, für wünschenswert, dass basierend auf den verfügbaren Daten die Zielpopulation(en) abgeschätzt werden – zum Beispiel auch in Zusammenarbeit von IQWiG und pharmazeutischen Unternehmen.	Dementsprechend finden sich derzeit in Deutschland keine Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegen die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist. Die Fachinformation von Casirivimab/Imdevimab sieht vor, dass bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung 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 sind. Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests besitzt, kommt derzeit keine Patientin oder Patient für eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab in Frage.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme Shionogi GmbH

Datum	03.08.2022
Stellungnahme zu	Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)
Stellungnahme von	<i>Shionogi GmbH</i> Neustädtische Kirchstraße 6 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Shionogi entwickelt momentan ein Arzneimittel mit dem firmenspezifischen Projektnamen S-217622 zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung. Die europäische Zulassung von S-217622 wird für das Jahr 2023 angestrebt. Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen nimmt Shionogi somit im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) im Anwendungsgebiet „Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht“ teil. Der Bewertung des IQWiG (Auftrag: A22-48) auf Basis des eingereichten Dossiers des pharmazeutischen Unternehmens lässt sich auf Seite 9 Folgendes entnehmen: „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 [...]“ Aus Sicht von Shionogi ist es nicht nachvollziehbar, warum laut IQWiG für Patientinnen und Patienten mit einer oder mehreren Impfungen gegen SARS-COV-2 keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden können. In der Tat ist das Risiko schwer an COVID-19 zu erkranken für geimpfte Patientinnen und Patienten nachweislich geringer, dennoch könnten diese Patientinnen und Patienten gegebenenfalls von einem patientenindividuellen Einsatz von Casirivimab/Imdevimab profitieren, da	Trotz großer Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse 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, grundsätzlich möglich. Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei 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 aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegenüber der Casirivimab/ Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist (Patientenpopulation b), herangezogen.

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
es zu weniger Hospitalisierungen und einem früheren Abklingen von COVID-19-Symptomen kommen kann. Inzwischen ist auch ein Großteil der deutschen Bevölkerung gegen eine COVID-19-Erkrankung geimpft und somit zuverlässig gegen einen schweren Erkrankungsverlauf geschützt. Diesen geimpften Patientinnen und Patienten pauschal Casirivimab/Imdevimab vorzuenthalten, da laut IQWiG anscheinend kein Zusatznutzen vorliegt, sollte vom G-BA kritisch hinterfragt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Thorpe, C. M., McDermott, L. A., Tran, M. K., Chang, J., Jenkins, S. G. et al. U.S.-Based National Surveillance for Fidaxomicin Susceptibility of Clostridioides difficile-Associated Diarrheal Isolates from 2013 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63(7).
2. Freeman, J., Vernon, J., Pilling, S., Morris, K., Nicholson, S. et al. The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent Clostridium difficile ribotypes, 2011-2014. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2018; 24(7): 724-731.
3. Pressemitteilung IQWiG, [https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/ceftolozan-tazobactam-neue-therapieoption-bei-schweren-infektionen-aber-keine-belege-fuer-ueberlegenheit.13107.html#:~:text=Auch%20auf%20Basis%20von%20In,\(nahezu\)%20keine%20Wirksamkeit%20zeigen](https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/ceftolozan-tazobactam-neue-therapieoption-bei-schweren-infektionen-aber-keine-belege-fuer-ueberlegenheit.13107.html#:~:text=Auch%20auf%20Basis%20von%20In,(nahezu)%20keine%20Wirksamkeit%20zeigen). Abruf am 03.07.2020

5.6 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	03. August 2022
Stellungnahme zu	Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der pU legt Auswertungen zu SUE und schweren UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor. Dabei spezifiziert der pU jedoch nicht, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Aus Sicht des IQWiG können für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen nur die Gesamtraten der SUE und schweren UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse herangezogen werden. Aufgrund der fehlenden Definition erkrankungsbezogener Ereignisse, sieht das IQWiG die Gesamtraten der SUE und schweren UE insgesamt als nicht verwertbar an. Das Krankheitsbild von COVID-19 weist – auch in Abhängigkeit der vorliegenden SARS-CoV2-Variante – eine Vielzahl an unspezifischen, breit gestreuten Symptomen auf. Da der Krankheitsbezug in klinischen Studien regelhaft nicht erfasst wird, wäre eine nachträgliche Zuweisung nötig, die aufgrund der fehlenden Spezifität der Symptomatik nur schwer objektiv möglich ist. Aus diesem Grund ist MSD der Auffassung, dass zusätzlich auch die Analyse von UE inklusive potenzieller erkrankungsbezogener Ereignisse in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.	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 pharmazeutische Unternehmer legt für diese Endpunkte im Dossier 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.7 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Datum:	4.8.2022
Stellungnahme zu	Casirivimab/Imdevimab (Behandlung von COVID-19)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)</i> Vertreten durch Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer Universitätsklinikum Köln e-mail: g.faetkenheuer@uni-koeln.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die DGI schließt sich der Bewertung des IQWiG für einen beträchtlichen Zusatznutzens der Antikörpertherapie mit Casirivimab / Imdevimab an.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 57, Tabelle 18; Auch Seite 63, Tabelle 19	Anmerkung: „e. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom Anwendungsgebiet nicht umfasst“ Dies ist aus klinischer Sicht problematisch. Patienten mit z.B. hämatologisch- onkologischen Erkrankungen oder anderen schweren Immundefekten haben trotz vollständiger Immunisierung ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf und sollten prinzipiell diese Therapiemöglichkeit haben. Vorgeschlagene Änderung: Patientinnen und Patienten, welche erfolgreich aktiv immunisiert wurden, sind vom Anwendungsgebiet nicht umfasst. Dazu zählen insbesondere immunkompetente Personen, welche nach aktuellen Empfehlungen der STIKO aktiv immunisiert wurden. Bei Personen mit Immundefizienz kann hingegen trotz erfolgter Impfung kein ausreichender Impfschutz vorliegen. Es existieren keine serologischen Grenzwerte, welche als Korrelat für einen	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Insgesamt wird die Patientenpopulation b) unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.

Stellungnehmer: DGI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vollständigen bzw. ausreichenden Impfschutz herangezogen werden können.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.8 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	5. August 2022
Stellungnahme zu	Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) [COVID-19-Infektion, ≥ 12 Jahre]
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>keine</i>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19, Z. 21, 22 S. 41, Z. 11 S. 43, Z. 31, 33 S. 49, Z. 20 S. 50, Z. 21, 23 S. 54, Z. 42	Anmerkung: Einstufung des Endpunktes „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ in die Nutzenbewertungsdimension Morbidität Der Endpunkt „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ wurde vom pU in der Nutzenbewertungsdimension Lebensqualität dargestellt [1]. Dieser Endpunkt wurde vom IQWiG in seiner Dossierbewertung [2], anders als vom pU vorgeschlagen, als Morbiditätsendpunkt betrachtet. Alle Aktivitäten des täglichen Lebens werden in diesem Endpunkt abgebildet: die täglichen Verpflichtungen sowie Arbeit oder Tagesbetreuung oder familiäre Verpflichtungen/Verantwortlichkeiten (Kinderbetreuung oder Betreuung älterer Menschen) sowie alle anderen wiederkehrenden Tätigkeiten zur Erfüllung der physischen und psychischen Grundbedürfnisse, die bei Erkrankungen Schwierigkeiten bereiten können. Dazu gehören unter anderem auch alle Aktivitäten, welche zur Selbstversorgung zählen, z. B. das Baden oder Duschen, das morgendliche Anziehen, Essen und Trinken. Die Rückkehr zu normalen Aktivitäten liefert daher aussagekräftige Informationen	Für die Endpunkte Rückkehr zu normaler Gesundheit, Rückkehr zu normalen Aktivitäten und Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	darüber, inwiefern die Patienten durch die COVID-19-Erkrankung eingeschränkt wurden und ähnelt den Dimensionen "role functioning" und "role physical", die in der Medical Outcomes Study General Health Survey-Short Form (SF-36) enthalten sind [3]. Diese Einschätzung wird auch durch das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fremanezumab (Migräne-Prophylaxe) bestätigt. Hier hat der G-BA die Ergebnisse des Fragebogen HIT-6, der die Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten durch Kopfschmerzen misst [4], in die Nutzenbewertungsdimension Lebensqualität eingeordnet [5]. Zudem hat der G-BA die Frage 6 „Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz“ des WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire)-Headache, als „hinreichend mit dem HIT-6 berücksichtigt“ (Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz) erachtet. Obwohl die Rückkehr zu normalen Aktivitäten nicht die gesamte multidimensionale Natur der Lebensqualität abdeckt (physischer Bereich, psychologischer Bereich, Grad der Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Umwelt und Spiritualität/Religion/persönliche Überzeugungen, wie von der Whoqol-Gruppe [6] definiert), adressiert die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung wichtige Aspekte der Lebensqualität von Patienten.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Letztere steht in engem Zusammenhang mit den Aktivitäten des täglichen Lebens und ist oft schlechter bei denjenigen, die ihre grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens nicht ausführen können [7, 8]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einstufung des Endpunktes „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ in der Dimension Lebensqualität.	

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG, *Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) Modul 4 B Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht*. 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Casirivimab/Imdevimab (Behandlung von COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. IQWiG-Berichte – Nr. 1390, 2022.
3. Ware Jr, J.E. and B. Gandek, *Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project*. Journal of clinical epidemiology, 1998. **51**(11): p. 903-912.
4. Teva GmbH, *Fremanezumab (AJOVY®) Modul 4 A Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat*. 2019.
5. Gemeinsamen Bundesausschusses, *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab*. 2019, Gemeinsamen Bundesausschusses.
6. Group, W., *The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization*. Social science & medicine, 1995. **41**(10): p. 1403-1409.
7. Datta, D., P.P. Datta, and K. Majumdar, *Relationship of activity of daily living with quality of life*. British Biomedical Bulletin, 2013.
8. Medhi, G.K., et al., *Association between health related quality of life (HRQOL) and activity of daily living (ADL) among elderly in an urban setting of Assam, India*. Journal of family medicine and primary care, 2019. **8**(5): p. 1760.

5.9 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.08.2022
Stellungnahme zu	Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2022 eine Nutzenbewertung zu Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Casirivimab/Imdevimab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für die Altersgruppe von 12 bis 18 Jahren sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt, da hier keine Daten vorliegen. Für Patient:innen ab 18 Jahren sieht das Institut einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies mit Vorteilen in der Gesamtmortalität aber insbesondere auch mit Vorteilen bei der Hospitalisierung und beim Abklingen von COVID-19-Symptomen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einführenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Kritik des IQWiG am Vorgehen des pU zur GKV-Zielpopulation nicht nachvollziehbar Der pU legt nachvollziehbar dar, dass eine Quantifizierung der GKV-Zielpopulation aufgrund des dynamischen Pandemiegeschehens und der hohen Unsicherheit bzgl. der vorherrschenden Virusvarianten nicht möglich ist. Eine Spanne könnte sich möglicherweise aufzeigen lassen,	Die Virusvarianten, bei denen Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr in Deutschland. Dementsprechend finden sich derzeit in Deutschland keine Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegen die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sie wäre jedoch unter willkürlichen Annahmen, die zudem hohen Unsicherheiten unterliegen, nicht aussagekräftig und damit nicht sinnvoll. Hier sollte die pandemische Situation Berücksichtigung finden und auf eine Quantifizierung verzichtet werden, die keine valide Aussagekraft besitzt.	
Ausschluss von Patient:innen mit vollständiger Immunisierung unklar Das IQWiG legt dar, dass Patient:innen bei vollständiger Immunisierung vom Anwendungsgebiet nicht umfasst seien. Diese Annahme sollte kritisch hinterfragt werden. Nach Auffassung des vfa umfasst das beschriebene Anwendungsgebiet auch Patient:innen mit vollständiger Immunisierung, weshalb auch diese Patientengruppe berücksichtigt werden sollte.	Insgesamt wird die Patientenpopulation b) unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab ergibt sich kein Änderungsbedarf.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.10 Stellungnahme DGHO, AGIHO

Datum	5. August 2022
Stellungnahme zu	Casirivimab Imdevimab (Ronapreve®), Therapie
Stellungnahme von	<i>DGHO, AGIHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
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 <table> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="3">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>weitere Subpopulationen</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> <tr> <td rowspan="2">-</td><td rowspan="2">nach ärztlicher Maßgabe</td><td rowspan="2">erheblich</td><td rowspan="2">Beleg</td><td>Pat. ≥18 Jahre</td><td>beträchtlich</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> <tr> <td>Pat. ≥12 bis <18 Jahre</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table> Unsere Anmerkungen sind: Die Behandlung von COVID-19 hat sich in den letzten Monaten auf die Verhinderung schwerer Verläufe bei vulnerablen Pat. konzentriert.				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	weitere Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Beleg	Pat. ≥18 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt	Pat. ≥12 bis <18 Jahre	nicht belegt	-	Die einführenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	weitere Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
-	nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Beleg	Pat. ≥18 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt																								
				Pat. ≥12 bis <18 Jahre	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• 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 - o es eine Wirksamkeit von Casirivimab / Imdevimab bei neuen Varianten von SARS-CoV-2 gibt, - o die Wirksamkeit von Casirivimab / Imdevimab durch den Status der Immunabwehr (Schutzimpfung, genesen) beeinflusst wird, - o bestimmte Risikopersonen in stärkerem Maße von Casirivimab / Imdevimab profitieren könnten, - o 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	Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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	Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 mit Hospitalisierung/Tod <table> <tr> <th>Studie¹</th><th>Pat.²</th><th>Kontroll e</th><th>Neue Therapie</th><th>N³</th><th>Hospitalisierung⁴</th><th>Mortalität⁵</th></tr> <tr> <td rowspan="2">COV-2067 [9]</td><td rowspan="2">leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf</td><td rowspan="2">Placebo</td><td rowspan="2">Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg (REGEN-COV, Ronapreve®) i.v./s.c. als Einmalgabe</td><td>1485 (1:1)</td><td>3,2 vs 1,0⁶ p = 0,0024 (NNT 45)⁷</td><td>0,1 vs 0,1 p = 1,0000</td></tr> <tr> <td>2385 (1:1)</td><td>3,4 vs 0,9 p < 0,0001 (NNT 40)</td><td>0,3 vs 0,1⁶ p = 0,6247</td></tr> </table> 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;						Studie ¹	Pat. ²	Kontroll e	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	
Studie ¹	Pat. ²	Kontroll e	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																	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	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.	Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.												
	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: <table><tr><td>Alter ≥50 Jahre</td><td>48,6%</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus</td><td>12,5%</td></tr><tr><td>Adipositas, BMI ≥30</td><td>58,3%</td></tr><tr><td>Kardiovaskuläre Erkrankung</td><td>35,9%</td></tr><tr><td>Chronische Lungenerkrankung</td><td>17,1%</td></tr><tr><td>Immunsuppression</td><td>2,1%</td></tr></table>	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%	Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
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%													

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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).	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.	Die Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab sind nicht verwertbar.
	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.	Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 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, liegen keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab somit nicht belegt.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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: <u>Einschlusskriterien</u> 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 Risikokonstellationen quantifizierbar gewesen wären. <u>Wirksamkeit bei den Omikron-Varianten BA.4 und BA.5</u> <i>In vitro</i>-Analysen zeigen keine Wirksamkeit von Casirivimab / Imdevimab bei den aktuell in Deutschland dominierenden Omikron-Varianten von SARS-CoV-2 [10].	Erwachsene und Jugendliche, die mit einer Virusvariante des SARS-CoV-2 infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens keine ausreichende Neutralisationsaktivität von Casirivimab/Imdevimab vorliegt, ist keine Aussage zum Zusatznutzen Behandlung von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab möglich. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. In der Gesamtschau wird für Erwachsene bei einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/ Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab abgeleitet. Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Wirksamkeit bei Pat. mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2</u> In der Zulassungsstudie waren etwa 70% der eingeschlossenen Pat. seronegativ. Das entspricht nicht mehr der Versorgung in Deutschland. <u>Vergleich mit anderen Therapieoptionen</u> 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.	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.

Literaturverzeichnis

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-patient-innen-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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Casirivimab/Imdevimab

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. August 2022

von 11.12 Uhr bis 12:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Tchernook

Frau Dr. Luig

Frau Dr. Sommer

Frau Dr. Roske

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dransfeld

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Wallisch

Frau Mohrlang

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Shionogi GmbH:**

Herr Danzl

Herr Dr. Kölling

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Worf

Frau Yearley

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Surmund

Herr Dr. Jah

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Bellmann

Herr Löffler

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI):**

Herr Prof. Dr. Fätkenheuer

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO):**

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:12 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen. Zunächst einmal Entschuldigung, wir sind elf Minuten zu spät, aber wir hatten vorhin eine Asthma-Anhörung, die etwas länger gedauert hat. Wir sind jetzt im Anhörungsverfahren Casirivimab/Imdevimab in zwei Anwendungsgebieten, also zwei Dossiers, zum einen D-809, zum anderen D-810, das eine Prophylaxe von COVID, das andere Behandlung von COVID. Basis sind die Dossierbewertungen des IQWiG zum einen vom 13. Juli 2022, zum anderen vom 12. Juli 2022. Hierzu haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, die Arbeitsgemeinschaft Infektion in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, als weitere pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH, Astra Zeneca, Pfizer Pharma GmbH, GlaxoSmithKline, Shionogi GmbH, MSD Sharp & Dohme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren. Wir haben eine etwas längere Liste. Für Roche müssten hier sein Herr Tchernook, Frau Luig, Frau Sommer und Frau Roske, Herr Professor Fätkenheuer von der DGI, Herr Professor Wörmann von der DGHO, Frau Professor von Lilienfeld-Toal für die AGIHO, Frau Dransfeld von Gilead, Frau Wallisch und Frau Mohrlang von Glaxo, Herr Danzl und Herr Kölling von Shionogi, Frau Worf und Frau Yearley von MSD, Frau Surmund und Herr Jah von Astra, Herr Bellmann und Herr Löffler von Pfizer sowie Herr Rasch vom vfa. Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, dann gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Ich sehe eine Hand. Frau Dr. Roske, bitte.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte darstellen dürfen. Bevor ich beginne, würde ich, wenn Sie gestatten, meine Kollegen bitten, sich selbst kurz vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Luig (Roche Pharma): Mein Name ist Christina Luig, und ich bin für die medizinischen Aspekte in diesem Dossier verantwortlich.

Frau Dr. Sommer (Roche Pharma): Mein Name ist Harriet Sommer, und ich bin für die methodischen und statistischen Aspekte verantwortlich.

Herr Dr. Tchernook (Roche Pharma): Mein Name ist Ivan Tchernook, und ich war gesamthaft für die Projektleitung bei der Anfertigung der beiden Nutzendossiers verantwortlich.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Danke schön. Mein Name ist Anne-Eve Roske, ich bin Teamleiter in der HTA-Abteilung bei Roche.

Wir haben es hier mit einem außergewöhnlichen Verfahren zu tun. Vergeblich werden Sie nach einem Rezept fragen und im Dossier Annahmen für kommende Patientenzahlen suchen, aber dafür gibt es einen Grund. Das Medikament war ausschließlich für den pandemischen Gebrauch durch Ambulanzen mit COVID-Expertise unter Berücksichtigung von Virusvarianten und Patientenstatus verteilt worden. Aussagen zu künftigen Virusvarianten und die Berücksichtigung von Impfstatus und Dauer der Immunität sind, wie wir in den letzten zwei Jahren gesehen haben, spekulativ. Casirivimab/Imdevimab – im Weiteren liebevoll als Casim bezeichnet –, wird zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht sowie zur Postexpositionsprophylaxe angewendet. Die Zulassung umfasst Jugendliche und Erwachsene ab zwölf Jahren mit mindestens 40 kg

Körpergewicht. Informationen über die Aktivität gegen besorgniserregende Virusvarianten sind stets zu berücksichtigen.

Was ist das Besondere an Casim? COVID-19 hält jeden von uns seit Anfang 2020 als Pandemie in Atem. Niemand blieb im Familien-, Freundes- oder Kollegenkreis verschont. Wir wissen alle, dass das Spektrum an Symptomen, Erkrankungsdauer, Erkrankungsschwere, Komplikationen und Immunantwort sehr breit ist. Der Bericht der Bundesregierung zu Maßnahmen zur Eindämmung der COVID-19-Pandemie zeigt einmal mehr, dass Datenerfassung und Aufbereitung zur sicheren Interpretation bei einem solchen Ausmaß und noch dazu meldepflichtiger Infektionskrankheit zwingend erforderlich sind. Wir wissen bis heute nicht, welchen Virustiter es braucht, um seine Mitmenschen zu gefährden, welchen Antikörpertiter es braucht, um als geschützt zu gelten und wie lange der Effekt nach Infektion oder Impfung zum eigenen Schutz anhält und noch so vieles mehr.

Von Anfang an wurde im Eiltempo durch die einzigartige Entwicklung von Casim versucht, Teil der Pandemiebekämpfung zu sein. Die Protokolle der hier zur Bewertung stehenden Studien wurden bereits im Mai 2020, also ein halbes Jahr nach Kenntnis von COVID-19, verabschiedet. Im Juni wurde jeweils der erste Patient eingeschlossen. Die Zahl randomisierter und behandelter Patienten in Phase III, die dieser Bewertung zugrunde liegen, beträgt insgesamt fast 6.000 Patienten. Vom Labor über die Protokolle bis zur Zulassung dieser völlig neuen Wirkstoffe im November 2021 vergingen gerade 1,5 Jahre. Das ist besonders. Seit Ende Dezember 2020 war ebenso unerwartet schnell die erste Impfung in Europa erhältlich. Zum Zeitpunkt des Studienendes im März 2021 haben in Deutschland gerade drei Prozent der Bevölkerung die zweite Impfung erhalten.

Ich werde nicht in die Details des besonderen Wirkmechanismus eintauchen, aber drei Dinge sind für Sie wichtig: Casim war die erste zugelassene Kombination zweier neutralisierender monoklonaler Antikörper, die das Eindringen des Virus in die Wirtszelle verhindert und den ersten Schritt der viralen Replikation blockiert hat. Diese frühe Blockade der Virusvermehrung kann vor schweren Infektionen schützen und auch die Gefahr der Ansteckung, die von den primären Infizierten ausgeht, reduzieren. Die Wirksamkeit ist vom Serostatus, das heißt, ob jemand geimpft oder genesen ist, unabhängig belegt.

Lassen Sie uns über den Wert von Casim in der Pandemie sprechen, denn dies sind die Daten der Nutzenbewertung. Wir haben anhand der Evidenz aus großen, randomisiert kontrollierten Studien die Vorteile von Casim in den Nutzendossiers belegt. In der Postexpositionsprophylaxe zeigt Casim eine beträchtliche Reduktion des Anteils von Personen mit einer COVID-19-Infektion, sowohl mit als auch ohne Symptomatik. Mit der Einmalgabe von Casim wird signifikant die Zahl der Ansteckungen und eine potenziell weitere Ausbreitung deutlich reduziert. Dabei waren die Nebenwirkungen auf Placeboniveau.

Wie sieht es nach einer Ansteckung aus? Wir betrachten jetzt die ambulante Behandlung von Patienten mit Risiko für einen schweren Verlauf. Casim als Einmaldosis zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erhebliche Reduktion des Anteils von Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 und signifikante Vorteile für die Zeit bis zum Abklingen der Symptomatik. Diese Ergebnisse führten mit beschleunigtem Zulassungsverfahren in der Pandemie zur schnellen Anwendbarkeit an allen geeigneten Zentren. Die Option zu wirksamer Behandlung und Prophylaxe konnte und kann Belastungssituationen in Krankenhäusern reduzieren helfen.

Die Entwicklung fand zu einem Zeitpunkt statt, als Impfungen noch nicht zur Verfügung standen. Die Wirksamkeit ist unabhängig vom Wissen um den vorhandenen Schutz, und jeder Betroffene in den Anwendungsgebieten kann von einer Prophylaxe nach Kontakt oder von einer Behandlung profitieren. Einzige Voraussetzung dafür ist stets die nachgewiesene Aktivität gegen die zu diesem Zeitpunkt erwartete oder dominierende Virusvariante.

Die Ergebnisse kurz zusammengefasst: Casim ist anders und hemmt die meisten COVID-19-Viren bereits vor der Vermehrung. Die Postexpositionsprophylaxe reduziert beträchtlich die Zahl der Ansteckungen mit und ohne Symptomatik. Die ambulante Therapie reduziert erheblich den Anteil an COVID-bedingten Hospitalisierungen. Die Therapie und Postexpositionsprophylaxe sind jeweils eine Einmaldosis und garantieren damit höchste Zuverlässigkeit. Die Verträglichkeit auf Placeboniveau führt zu sicherer Anwendung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Roske. – Wir haben es hier in der Tat mit einem besonderen Verfahren zu tun, als Sie zurecht ausführen, hier hat es ein sehr schnelles Zulassungsverfahren gegeben, bei dem im Rolling Review Prozess auch nachgelagert immer Evidenz mit der Folge eingespeist wurde, dass wir, um den pharmazeutischen Unternehmen entgegenzukommen, gesagt haben, wir wollen nicht mit der Zulassung eine Nutzenbewertung, sondern wir wollen dann, wenn man einen einigermaßen geordneten Evidenzkörper hat, völlig unabhängig davon, ob das über Rezept an den Patienten gelangt oder zentral beschafft wird, weil beides zulasten der GKV geht. Das klären wir noch in einem gerichtlichen Verfahren. Vor diesem Hintergrund brauchen wir das an dieser Stelle nicht zu erörtern. Sie sind im Übrigen kein Unternehmen, das jetzt allein dasteht, sondern andere Wirkstoffe sind in ähnlicher Weise behandelt worden.

Was die Besonderheit dieses Verfahrens ausmacht, das, was Sie für die Vergangenheit retrospektiv geschildert haben, ist alles – ich sage einfach mal – korrekt, ohne damit eine absolute Richtigkeitsvermutung aussprechen zu wollen. Aber die entscheidende Frage ist, wie sich COVID fortentwickelt hat, und wie das, was Sie liebevoll als Casim bezeichnen, heute noch vom Stellenwert in der Versorgung ist, denn wir wissen, dass mittlerweile die absolut dominierende Variante die Omikron-Variante ist, und da stellen sich einige Fragen, die im Prinzip das, was Sie bezogen auf die Vergangenheit dargestellt haben, heute vielleicht in einem etwas anderen Licht erscheinen lassen.

Deshalb meine erste Frage an die Kliniker: Wir haben alle die aktuellen Informationen und die Aussagen des RKI zur Kenntnis genommen, die davon ausgehen, dass wir im Augenblick faktisch 100 Prozent der Infektionen haben, die dem Omikron zuzuschreiben sind, und hier haben wir die Situation, dass Casim in diesem Bereich nicht empfohlen wird. Vor diesem Hintergrund stellt sich uns und mir die Frage: Bei welchen Patientinnen und Patienten halten Sie das Medikament heute – nicht vor einem Jahr, nicht vor zwei Jahren – in Anbetracht der aktuellen Pandemiesituation und unter Berücksichtigung der derzeitigen Variantenverbreitung für angezeigt? Das kann morgen, übermorgen schon alles ganz anders sein, weil wir nicht wissen, wie es weitergeht. Unabhängig von Omikron: Spielt der Immunstatus der Patienten durch Impfung oder durchlaufene Infektion eine Rolle bei der Therapieentscheidung? – Ich sehe Wortmeldungen von Herrn Wörmann und Herrn Fätkenheuer. – Herr Prof. Wörmann, bitte schön und dann Herr Prof. Fätkenheuer.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht zuerst einmal erklärend, warum wir uns als Nichtinfektiologen in den letzten Jahren so reingehängt haben: Wir sind leider wohl offensichtlich die Fachgruppe, die weiterhin Patienten an COVID-19 verliert. Wir haben gerade einen Patienten mit einer chronisch-lymphatischen Leukämie verloren. Das ist nicht an uns vorbeigegangen. Leider ist COVID-19 nicht vorbei, auch wenn es die Bevölkerung in vielen Punkten etwas anders und gelassener erlebt.

Drei Punkte sind für uns wichtig. Der erste Punkt ist der, den Sie gerade angesprochen haben, Herr Hecken. Omikron dominiert. Die aus der letzten Woche, glaube ich, aktuell korrekten Daten des RKI sagen, BA.5 – 95 Prozent, BA.4-Variante 4 Prozent und BA.2-Variante 1 Prozent. Da sind wir bei 100 Prozent. Natürlich müssen wir korrekterweise diskutieren, ob wir Omikron in einen Topf hineintun dürfen, vielleicht nicht. Vielleicht ist BA.2 anders als BA.4 oder BA.5 zu bewerten. Trotzdem haben wir die Daten dafür nicht, und das macht es so schwierig für uns,

weil die in der Studie nicht eingeschlossen waren. Deshalb hat das RKI sich so geäußert, wie Sie es eben zitiert haben.

Der zweite Punkt, der für uns aus klinischer Sicht wichtig ist: Die Gruppe der Patienten, die damals als Hochrisiko eingestuft wurde, ist nicht exakt das, was wir heute als vulnerable Patienten erleben. Zum Beispiel wurde Alter über 50 als ein Risikofaktor angesehen oder BMI über 30. Bei allem Respekt, da treffen relativ viele in diese Risikogruppe, und wir würden heute eigentlich eher die Immunsupprimierten, die sehr alten Patienten oder die mit mehreren Komorbiditäten belasteten Patienten als Risikogruppen ansehen. Das sind die, die wir weiter in den Kliniken und in den Intensivstationen sehen.

Der dritte Punkt betrifft die Einteilung des IQWiG mit der Subgruppenbildung. Wir können, glaube ich, heute nicht mit höchster Zuverlässigkeit sagen, wer als immun zu gelten hat. Es geht sicher nicht einfach nach der Anzahl der durchgemachten Infektionen, nicht allein nach der Anzahl der Immunisierungen, sondern auch nach dem Zeitpunkt, wann die Immunisierung stattgefunden hat, weil wir wissen, dass die Titer heruntergehen. Deshalb ist, glaube ich, so eine sehr schematische Einteilung, wie das als Subgruppenvorschlag vorliegt, für uns schwierig. Deshalb unsere Zusammenfassung: Wir tun uns schwer, hier zum jetzigen Zeitpunkt einen Nutzen zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Professor Fätkenheuer und dann Frau Professor Lilienfeld-Toal. Herr Fätkenheuer bitte.

Herr Prof. Dr. Fätkenheuer (DGI): Vielen Dank. – Die Frage, die Sie gestellt haben, wer heute dieses Medikament bei uns bekommt, kann man sehr einfach beantworten: Niemand. Die Begründung ist schon gesagt worden, weil diese Omikron-Variante praktisch vollständig das Feld beherrscht und weil das Medikament gegen diese Variante nicht wirksam ist. Nun plädieren wir dafür, dass uns dieses Medikament dennoch zur Verfügung stehen sollte, weil sich – das haben wir erlebt – das Virus ständig wandelt, zumindest in der Vergangenheit. Es gibt Änderungen, durch die ein Medikament, das zunächst einmal unwirksam wird, durch die Änderung des Virus, durch weitere Änderungen, Mutationen, wieder eine Wirksamkeit oder eine Teilwirksamkeit erlangen kann. Solche Dinge haben wir erlebt.

Ich muss noch etwas zum Stellenwert dieser Substanzgruppe, der Antikörper überhaupt sagen. Als wir noch kein Omikron hatten und das Casim wirksam war, war es für uns in der Klinik gerade für die schwer immunsupprimierten Patienten die wichtigste Substanzgruppe, weil man damit letztendlich eine passive Immunität erzeugen kann. Das kann man sonst mit keinen anderen Medikamenten. Wir wissen, dass man der Immunität, die man entweder durch die Impfung erzeugt, aber bei diesen Patienten nicht durch die Impfung, weil sie auf die Impfung nicht ansprechen, zumindest nicht ausreichend, mit einer passiven Impfung nachhelfen kann. Das war die wichtigste und effektivste Substanzgruppe.

Die ist uns im Moment vollständig weggebrochen, weil wir keine Substanz haben, die gegen die Omikron-Variante wirksam ist. Wir kennen aber aus dem Labor Substanzen, die gegen Omikron zumindest teilweise wirksam wären. Das heißt, wir brauchen, denke ich, diese Substanzgruppe insgesamt in breiter Aufstellung zur Verfügung, weil uns das Virus unterschiedliche Streiche spielen, unterschiedliche Wege gehen kann und wenn es eine Re-Anwendbarkeit gibt, die das dann unbedingt tun sollte.

Das ist die grundlegende Überlegung, die uns dazu führt, zu sagen, dieses Medikament ist wichtig, wir brauchen es, auch wenn wir es im Moment überhaupt nicht anwenden würden. Das ist mehr für die Zukunft weitergedacht. – Ich glaube, das war das Wichtigste, was ich hierzu sagen würde. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fätkenheuer. – Jetzt Frau von Lilienfeld-Toal.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (AGIHO): Vielen Dank. – Ich möchte ergänzend zu den absolut unterstützenswerten Wortmeldungen meiner beiden Vorredner betonen, wie wichtig

die Entwicklung von Casim war, wie sauber die Studien sind und dass hiermit der prinzipielle Wirkmechanismus bewiesen und belegt ist. Das, finde ich, ist eine wichtige Erkenntnis, die man nicht außer Acht lassen darf.

Natürlich ist es so, dass es im Moment nicht eingesetzt wird. Ich möchte aber auch das betonen, was Herr Fätkenheuer gesagt hat. Wir wissen nicht, was in Zukunft sein wird. Es ist nicht hundertprozentig gesagt, dass das Virus immer so mutiert, dass dann nichts mehr hilft. Es kann auch sein, dass wieder ein Wirkungspotenzial einsetzt, und es ist sehr gut möglich, dass das, was wir in der Vergangenheit erlebt haben, dass es hundertprozentig abgelöst wird, in Zukunft auch nicht mehr so sein wird, sondern dass wir es dann mit verschiedenen Genotypen zu tun haben werden.

Vor diesem Hintergrund möchte ich für die recht spezifische Gruppe der Menschen mit hämatologischen Krebserkrankungen insbesondere den medical need hervorheben. Das ist eine Gruppe, die zu einem gewissen Teil von den Entwicklungen nicht so profitiert hat, wie der Rest der Bevölkerung, insbesondere diejenigen, die kein Impfansprechen auch Langzeit entwickeln können. Diese Gruppe hat einen hohen medical need, vor allem deshalb, weil sie die Gruppe ist, die das Virus ganz besonders schlecht loswird und sehr lange damit zu tun hat, sehr lange dadurch verschiedenste negative Konsequenzen hat. Das heißt, diese Gruppe möchten wir erstens besonders gut schützen und zweitens besonders rasch antiviral behandeln. Da spielen die monoklonalen Antikörper eine Rolle. Warum nun besonders die monoklonalen Antikörper? Weil drittens diese Gruppe oft eine Komedikation hat, die potenziell andere Therapeutika schwierig machen vom Interaktionsprofil. Das gilt nicht für alle. Man kann auch andere antivirale Substanzen gut einsetzen. Aber der Benefit der monoklonalen Antikörper in der Verabreichung, in der Verträglichkeit ist hier prinzipiell sehr groß. Das wollte ich für den medical need dieser Substanzklasse an sich noch einmal zu bedenken geben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Jetzt habe ich die erste Frage von Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. – Ich habe gerade bei den Klinikern herausgehört, dass wir nicht in die Glaskugel schauen können, wie sich die einzelnen Varianten entwickeln. Aber vielleicht können Sie trotzdem eine Prognose wagen. Wir haben eine vorherrschende Variante, das ist Omikron, und hiergegen sind diese Substanz oder diese Antikörper nicht wirksam. Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass sich aus Omikron noch einmal eine Variante entwickelt, gegen die das Medikament wirksam sein wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Sie stellen Fragen!

Frau Bickel: Ich wollte es gern noch an die Kliniker richten, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich wollte das nicht beantworten, deshalb habe ich gesagt: Sie stellen Fragen! Ich wollte jetzt die Klangschale hier bedienen, aber Herr Fätkenheuer äußert sich und gibt ein prognostisches Urteil ab.

Herr Prof. Dr. Fätkenheuer (DGI): Das wird er definitiv nicht tun, weil das wirklich reinste Spekulation ist, und darauf können wir uns nicht verlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fätkenheuer, waren Sie fertig?

Herr Prof. Dr. Fätkenheuer (DGI): Nein. Dazu kann man seriös wirklich nichts sagen, und deshalb kann man da keine Prognose abgeben. Ich würde mich einfach weigern, irgendetwas dazu zusagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann, dann Frau Lilienfeld-Toal und Herrn Dr. Tchernook von Roche.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Antwort dazu: Wir bekommen in den letzten Monaten mit, dass immer wieder Varianten beschrieben werden, zum Beispiel in Indien oder

in Südafrika, unterschiedliche Varianten, die sich dann aber doch nicht durchsetzen, sich zumindest bei uns bisher nicht durchgesetzt haben. Insofern ist das weiterhin ein sehr flexibles und volatiles Gebiet, und ich glaube, was sowohl Herr Fätkenheuer als auch Frau Lilienfeld-Toal eben gesagt haben: Wir müssen uns darauf einstellen, dass wir es mit anderen Varianten zu tun haben. Insofern glaube ich, die Argumentation ist sehr nachvollziehbar, zu sagen, es ist gut, ein solches Präparat zu haben. Aber alles andere mag ich nicht sagen. Ich habe ursprünglich einmal katholische Theologie studiert, aber selbst damit, glaube ich, kann ich mich hier nicht äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau von Lilienfeld bitte.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (AGIHO): Ich danke jetzt schon für diese Sitzung. Das ist eine sehr wertvolle Information über die Biografie von Herrn Wörmann, die ich in unserer Fachgesellschaft für mich behalten werde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist aber doch bekannt.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (AGIHO): Mir war das nicht bekannt, ist aber umso sympathischer. – Persönlich muss ich sagen, natürlich können wir nicht in die Glaskugel schauen. Es gibt auch einen gewissen Selektionsdruck, insofern könnte man argumentieren, vielleicht entwickeln sich gerade die Mutanten, die resistent sind, besonders weiter. Andererseits würde es mich sehr wundern, wenn nicht doch irgendwann eine Mutante wieder auftaucht, die im Prinzip sensibel ist. Was ich auch noch anführen möchte, ist, dass es prinzipiell gerade bei den Antikörpern ein Mengeneffekt ist. Es ist schon so, dass, je mehr vorhanden sind, möglicherweise wieder eine Wirksamkeit da ist. Insofern kann ich mir vorstellen, wenn man Dinge anpasst, dass da möglicherweise doch noch etwas ist, obwohl das wirklich die Glaskugel ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich an der Stelle noch einmal sagen will, wir haben eben – deshalb hat die vorangegangene Anhörung so lange gedauert –, fast eine Phantomdiskussion geführt, in der Marktverfügbarkeit – und hier geht es nicht um Verordnungsfähigkeit, sondern um Bevorratung – mit Zusatznutzen gleichgesetzt wurde. Das IQWiG hat hier für die Vergangenheit ganz klar einen Zusatznutzen gesehen und damit auch anerkannt, wie dieser Wirkstoff in der Vergangenheit seinen Platz in der Versorgung hatte.

Für mich ist jetzt das große Kunststück, wie man das in der Nutzenbewertung – ich sage das einfach mal, obwohl das vielleicht an dieser Stelle etwas früh ist –, wie man zum Ausdruck bringen kann, dass das nicht irgendein Produkt ohne Wert ist, sondern das bei vorherigen Varianten einen Wert hatte, das möglicherweise irgendwann auch noch einmal einen bekommt, wobei wir da bei der Glaskugel sind, ohne dadurch den Eindruck zu erzeugen, dass es in der augenblicklichen Omikron-Variante hilfreich ist. Wenn man da jetzt einen beträchtlichen Zusatznutzen auswerfen würde, würde möglicherweise für den geneigten Betrachter der Eindruck entstehen, alles schick. Das war so, das ist so, aber heute nicht. Es geht nicht um die Frage: Wird das bevorratet? Wird das weiterhin möglicherweise noch für andere Worst-Case-Szenarien verfügbar gehalten? Denn ich glaube, das haben wir alle über COVID und bei COVID gelernt, das ist immer wieder für Überraschungen gut. Deshalb müssen wir sauber trennen. Hier geht es um die Nutzenbewertung. Bei der Nutzenbewertung haben wir für die Vergangenheit den Wert anerkannt und der augenblickliche erscheint mir – sage ich mal – eher weniger ausgeprägt zu sein. – Jetzt hat sich Herr Wörmann dazu noch einmal gemeldet, und dann wäre Frau Bickel dran.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind nicht ganz im luftleeren Raum. Wir haben zwei verschiedene Gruppen von Arzneimitteln, wir haben Virostatika und die Antikörper. Als Virostatika ist das Remdesivir bisher bewertet worden, auch bei der Patientengruppe mit leichtem Verlauf, aber mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, und da haben Sie schon eine Nutzenbewertung gemacht, Number Needed to Treat, damals lag es zwischen 20 und 25, um einen schweren Verlauf zu verhindern. Hier liegen wir nach unserer Rechnung bei 40 bis

45 Number Needed to Treat. Das heißt, wir können, glaube ich, schon einigermaßen konsistent für uns eine Einschätzung vom Antikörper machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Bickel und dann Frau Roske von Roche.

Frau Bickel: Ich habe noch Fragen zu den Studiendaten zur Postexpositionsprophylaxe. Da haben Sie ein sehr breites Patientenkollektiv eingeschlossen. Die Frage an die Kliniker: Aus welcher Sicht kämen für Sie Patienten für eine Postexpositionsprophylaxe oder welche Patienten sind das, die für eine Postexpositionsprophylaxe in der Klinik infrage kommen, gegebenenfalls was wirkt dann gegen diese Variante? Das ist meine erste Frage, und danach habe ich noch eine zweite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte darauf antworten? – Herr Fätkenheuer und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Fätkenheuer (DGI): Man wird nicht jedem, also ich würde das nicht machen, eine Postexpositionsprophylaxe geben, sondern gefährdeten Personen. In der Klinik erleben wir häufig, dass wir zum Beispiel einen Patienten aufnehmen, bei dem eine Infektion festgestellt wird. Der liegt neben einem anderen Patienten, der, auch wenn er geimpft ist, ein hohes Risiko hat, schwer zu erkranken. Das wäre klar ein Patient für mich, der diese Postexpositionsprophylaxe erhalten sollte und im ambulanten Bereich all die immunsupprimierten Menschen, die nicht gut auf die Impfung ansprechen und am Ende auch die hoffentlich wenigen Patienten, die übrigbleiben, die sich nicht geimpft haben. Die Frage, die ein wenig aufkommt: Gibt es überhaupt Personen, die man so einer Postexpositionsprophylaxe unterziehen würde? Da, denke ich, gibt es schon ein sehr großes Spektrum, aber eben doch mit einer klaren Indikationsstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Als Ergänzung: Die STIKO hat sich auch geäußert, da waren wir vor drei Wochen intensiv in der Diskussion. Von unserer Seite sind das Patienten, von denen wir inzwischen wissen, dass sie auf die Impfungen, auch auf mehrfache Impfungen, nicht oder sehr unzureichend antworten. Das sind vor allem alle mit Anti-CD20-Antikörpern behandelten Patienten, unter anderem Rituximab-Patienten, wobei es nicht auf die Onkologie begrenzt ist, weil das inzwischen auch bei Autoimmunerkrankungen intensiv eingesetzt wird, bei Patienten nach CAR-T-Zell-Therapie, Patienten, die allogene Stammzelltransplantiert wurden. Das sollten wir als Risikogruppe außerhalb derer definieren, die Herr Fätkenheuer im Versorgungskontext gesehen hat, zum Beispiel die Patienten, die aufgrund einer Exposition in einem vulnerablen Stadium ebenfalls geschützt werden sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Dr. Roske von Roche.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Ich würde gern etwas zu Omikron und der Diskussion um die zukünftige Wirksamkeit von Casim sagen. Zum Zeitpunkt der Entwicklung war allen eigentlich klar, es wird Virusvarianten geben. In einer Pandemie mit Selektionsdruck wissen wir, dass sich besondere Varianten durchsetzen oder Wildtypen wieder auftreten, die unterschiedliche Virulenz und Pathogenität haben. Eines ist aber sicher, und das ist in der Fachinformation sehr klar bemerkt und wird vom RKI auch entsprechend an die Behandler und die COVID-Ambulanzen etc. gegeben. Die Empfehlung zum Einsatz von Casim wird nur erteilt, wenn die Neutralisationsaktivität, also eine Wirksamkeit, nachgewiesen werden konnte. Das heißt, die Nichtempfehlung für Omikron ist ganz klar, damit man auch niemanden in falscher Sicherheit wiegt, der das Medikament erhält und es hat keine Wirksamkeit. Jede neue Variante, die in der Pandemie auftaucht – und wir hoffen alle, dass diese Pandemie irgendwann vorbei ist und wir es nicht mehr benötigen – wird auf eine Wirksamkeit getestet, und nur bei diesen spricht das RKI eine klare Empfehlung aus. Das ist, glaube ich, ein sehr wichtiger Aspekt in der Sicherheit, was in der Zukunft mit Casim passiert. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Roske. Das ist klar, aber es ist trotzdem wichtig, dass Sie darauf hingewiesen haben. Das ist hier der entscheidende Punkt. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Dr. Tchernook, Sie hatten sich um 11:36 Uhr gemeldet. Ich habe Sie übersehen.

Herr Dr. Tchernook (Roche Pharma): Vielen Dank, die Diskussion ist inzwischen etwas weitergelaufen, aber da knüpfe ich kurz an das an, was meine Kollegin, Frau Roske, gesagt hat. Ich glaube, an dieser Stelle ist es wichtig, herauszustellen, dass eine Nutzenbewertung hier nicht im Kontext Vergangenheit, Wirksamkeit gegenüber Virusvarianten und sozusagen jetzt und in Zukunft vorzunehmen ist, sondern, wie meine Kollegin darauf hingewiesen hat, in der Fachinformation und so, wie das das IQWiG in die Bewertung aufgenommen hat, gibt es hier eine ganz klare Trennung. Es geht darum, dass eine Neutralisationsaktivität vorliegt, unabhängig dessen, ob das in der Vergangenheit war, heute der Fall ist oder morgen der Fall sein wird, sage ich einmal, sondern, wenn eine Neutralisationsfähigkeit vorliegt und entsprechend eine Wirksamkeit, dann ist dieses Medikament auch einzusetzen. Da gibt es eine klare Empfehlung. Die Nutzenbewertung nimmt das auf, und wenn keine Neutralisationsaktivität vorliegt, wird es nicht eingesetzt. Das steht so auch deutlich in der Fachinformation. Demensprechend ist es wichtig, dass sozusagen die IQWiG-Bewertung nicht einfach die Bevorratung – sage ich mal – und den Nutzen zu diesem Zeitpunkt abbildet, sondern auch den Nutzen, der jetzt durchaus noch mit dem Ausblick besteht, den Frau von Liliental-Toal aufgegriffen hat, weil wir nicht wissen, was die Prognose für die Zukunft ist und man hier sowohl von Veränderungen hinsichtlich einer Wirksamkeit oder bestehender Nichtwirksamkeit ausgehen kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Daran anknüpfend haben wir uns die Frage gestellt, ob Sie das Medikament bei einer Variante wie Omikron als nicht zugelassen ansehen, wenn Sie die Fachinformation durchlesen. Das geht noch einmal an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Roske.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Wenn keine Empfehlung für entsprechende Varianten oder Subvarianten ausgesprochen wird, wird es nicht eingesetzt, so, als sei es dafür nicht zugelassen. Das ist in Absprache mit den Zulassungsbehörden, jede Variante nur Anwendung bei Wirksamkeit und nachgewiesener Neutralisationsaktivität. Das heißt, kein Patient würde, wenn die vorherrschenden Varianten keine Empfehlung haben, Casim bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei das etwas anderes ist als eine formale Zulassungseinschränkung.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Da gebe ich Ihnen Recht. Sie entscheiden es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, es geht jetzt um die Frage, wenn man einfach sagen könnte, es ist nur zugelassen für die mit diesen Aktivitäten, dann können wir sagen, okay, dann wertest Du die Nutzenbewertung aus, und dann ist das alles wunderbar für die Zulassung. Aber hier ist ein flexibles Verfahren gewählt worden. Man hat eine Zulassung erteilt und innerhalb dieser Zulassung bestimmte Empfehlungen zwischengeschaltet, ohne dass dadurch, wenn keine Empfehlung ausgesprochen wird, formal die Zulassung eingeschränkt würde. So habe ich das in der Rechtssystematik verstanden. Das dürfte, Frau Bickel, wenn man darauf anspielt, aus meiner Sicht im Augenblick kein Rettungsanker sein, um formal damit umzugehen. Es kommt im Prinzip einer Zulassungsbeschränkung gleich, das ist ganz klar. Aber die Zulassung ist nicht so formuliert, dass klar drinsteht, nur zugelassen für Patientinnen und Patienten mit diesen Virusaktivitäten. Oder sehe ich das falsch? – Frau Roske.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Ob man sagt, es soll nicht bei Nichtwirksamkeit angewendet werden oder hineinschreibt, es soll bei nachgewiesener Wirksamkeit angewendet werden, ich glaube, das ist Wortklauberei. Aber die Fachinformation sagt ganz klar: nur Anwendung bei nachgewiesener Aktivität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Danke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank, dann ist mir das jetzt klarer geworden, was die Zulassung angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man kann jetzt auch, wenn ich einfach dazwischen gehe, klar abgrenzen.

Frau Bickel: So habe ich das verstanden. Das heißt, für eine Gruppe gibt es das und für die anderen nicht. So müsste man das sagen, wenn man so damit umgehen will.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau, dann braucht man nicht die Vergangenheit von der Zukunft und von irgendwelchen Hypothesen zu trennen, sondern man kann sagen, wenn diese Aktivitäten da sind, dann okay.

Frau Bickel: Okay, genau. – Ich habe trotzdem eine weitere Frage, was die Zulassung angeht. Was mich bei der Lektüre der Postexpositionsprophylaxe gewundert hat, ist: Da werden quasi zum Studieneinschluss doch noch einmal PCR-Tests gemacht, und vom IQWiG wurden zwei Subgruppen unterschieden, einmal PCR-positiv und PCR-negativ zu Studieneinschluss. Das heißt, es kam zu einer Infektion durch ein Haushaltsmitglied oder wie auch immer, und es gab auch Patienten, die zu Studieneinschluss PCR-positiv sind. Spricht man dann wirklich von der Postexpositionsprophylaxe? Ist das mit der EMA diskutiert worden? Vielleicht könnten Sie als pharmazeutischer Unternehmer darauf antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Frau Dr. Luig.

Frau Dr. Luig (Roche Pharma): Das ist richtig. Wir haben die Trennung nach Kohorte A und B. Kohorte A waren die Patienten, die zu Studienbeginn noch nicht infiziert waren, Kohorte B die Patienten, die zu Studienbeginn zwar bereits PCR-positiv waren, also infiziert, aber noch asymptomatisch. Eine Postexpositionsprophylaxe meint nicht nur die Verhinderung einer Infektion, sondern auch die Verhinderung einer Erkrankung, und dementsprechend sind wir durchaus im Postexpositionsprophylaxe-Setting. Wenn man sich die Daten anschaut, ist es irrelevant, ob ein Patient zu Studienbeginn noch PCR-negativ oder bereits PCR-positiv, aber noch asymptomatisch ist. Beide Gruppen profitieren von einer Postexpositionsprophylaxe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Ich bin tatsächlich darüber gestolpert, muss ich sagen. Wenn das nämlich zu Studieneinschluss PCR-positiv ist, würde ich sagen, besteht eine Infektion, und ich sehe das rein von meinem Verständnis nicht mehr als Postexpositionsprophylaxe. Aber noch einmal die Frage: Ist es mit der EMA diskutiert worden? Ich hatte noch nicht die Zeit, den EPAR dahin gehend zu studieren, aber was sagt die EMA dazu? Ist das Postexpositionsprophylaxe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Luig.

Frau Dr. Luig (Roche Pharma): Die EMA hat dem Verfahren so zugestimmt und ordnet das durchaus als Postexpositionsprophylaxe-Situation ein. Es ist per Definition auch eine. Wenn man rein an diese klassische Postexpositionsprophylaxe denkt, wie man sie aus dem HIV-Setting kennt, würde das klassischerweise nicht dazu gehören. Aber wie gesagt, diese Patienten sind noch asymptomatisch. Das heißt, das Krankheitsbild ist noch nicht vorhanden, die Patienten sind nur infiziert, und dementsprechend sind wir hier noch in diesem Postexpositionsprophylaxe-Setting.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Roske.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Ich glaube, man muss etwas zur Studiendurchführung an sich sagen. Zum einen war es sehr früh im Gesamt-COVID-Pandemiegeschehen, und es gehört zum Standard in einer Postexpositionsprophylaxe-Studie, zu Beginn der Studie bei dem Screening festzustellen, ob der Patient bereits infiziert ist oder nicht. Impfungen standen zu dem Zeitpunkt nicht zur Verfügung, und diese Basisdaten wurden erhoben, aber parallel dazu die ganze Symptomatik, wie meine Kollegin schon gesagt hat. Diese Patienten sind sauber dokumentiert, aber als bereits asymptomatisch Infizierte laut Studie erhoben. Die EMA hat

dem zugestimmt. Das volle Studiensetting ist mit den Kohorten A und B in die Zulassung eingegangen, und es gilt als Postexpositionsprophylaxe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Zumindest kommt dann eine andere zVT zum Tragen, nämlich dass man, wenn die Symptome auftreten, auch die Symptome behandelt. Also ist das in dieser Studie dann gemacht worden? Wurden die Patienten, die symptomatisch wurden, behandelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Luig, und dann hat sich Herr Fätkenheuer noch einmal gemeldet. Frau Luig.

Frau Dr. Luig (Roche Pharma): Selbstverständlich konnten alle Patienten, sobald Symptome aufgetreten sind, nach lokalen Standards behandelt werden. Das ist so umgesetzt worden. Das hat das IQWiG in seiner Bewertung auch so festgestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fätkenheuer.

Herr Prof. Dr. Fätkenheuer (DGI): Ich verstehe das Problem damit, das als Postexpositionsprophylaxe zu verstehen, wenn bereits infizierte Personen dort eingeschlossen worden sind. Das ist für mich eigentlich eine Stärke. Es ist sehr nah an der Praxis, wie man es nur machen kann und wie es, wenn es angewendet wird, in der freien Praxis auch gemacht würde. Man muss die Therapie so schnell wie möglich geben, damit sie möglichst wirksam ist. In der Praxis wäre es nicht vorstellbar, dass jeder, der das bekommen soll, einen PCR-Test vorliegen hat, der nachweist, dass er negativ ist. Wenn der PCR-Test positiv wäre, würde man vielleicht auch die Antikörper geben, allerdings dann nicht mehr als Prophylaxe, sondern als Frühtherapie. Auch wenn man es von der Begrifflichkeit her diskutieren kann, liegt die Stärke darin, dass das sehr praxisnah durchgeführt worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fätkenheuer. – Frau Dr. Luig von Roche noch einmal.

Frau Dr. Luig (Roche Pharma): Das war die Meldung von vorhin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann sehe ich keine Wortmeldungen mehr. Wer macht die Zusammenfassung? Machen Sie das wieder, Frau Dr. Roske? – Entschuldigung. Frau Bickel hat sich jetzt noch einmal gemeldet.

Frau Bickel: Entschuldigung. Sie haben für die eine Kohorte, für die Jugendlichen, keine Daten geliefert. Warum ist das so. Da leitet das IQWiG den Zusatznutzen „nicht belegt“ ab. Können Sie noch etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tchernook.

Herr Dr. Tchernook (Roche Pharma): Die letztes Jahr im Herbst erfolgte EMA-Zulassung gilt für Jugendliche ab 12 Jahre. Hier hat die EMA einen Evidenztransfer vorgenommen, weil man in der Praxis davon ausgehen kann, dass der Krankheitsverlauf und die Krankheitsentwicklung bei Jugendlichen bzw. Heranwachsenden sehr den Erwachsenen ähneln. Hier wurde, wie gesagt, ein Evidenztransfer vorgenommen. Für die von Ihnen angesprochene Kohorte 2 verlief die Rekrutierung jedoch sehr schlecht. Es liegen dazu keine Daten und keine Auswertungen vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. Frau Bickel, das beantwortet die Frage?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Frau Dr. Roske bitte, wenn Sie möchten, zum Resümee.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Ja, vielen Dank, Herr Prof. Hecken. – Vielen Dank an die große Runde für die rege Aufmerksamkeit und das Interesse an Casim. Es ist ganz in unserem Interesse, offen und transparent mit den Dingen umzugehen und das zur Diskussion zu stellen.

Wir haben eine breite Evidenz in den hier besprochenen Anwendungsgebieten mit fast 6.000 Patienten geliefert, und es gab zum Zeitpunkt der Pandemie einen klaren Mehrwert für die Patienten unter Risiko und in der Postexpositionsprophylaxe. Mit dem Blick in die Zukunft ist durch die Empfehlung und klare Empfehlungsstellung in der Fachinformation Casim nur bei nachgewiesener Neutralisationsaktivität anzuwenden, und das wird in der Versorgung – wir haben es gehört – entsprechend umgesetzt. Patienten werden nur dann behandelt, wenn die Empfehlung vom RKI ausgesprochen wird. Für jede Virusvariante, die uns in der Pandemie heimsucht, werden entsprechende Untersuchungen gemacht und die Meldungen mit den regulatorischen Behörden national und international geteilt, sodass das RKI seine Empfehlung zeitnah aussprechen kann.

Wir haben über die Virusvariantenwandlung gesprochen. Wir hoffen alle, dass die Pandemie ihren Schrecken verliert und wir zurückkehren und diese Notwendigkeit von Casim und den Antikörpern nicht haben. Wir sind dennoch sehr froh, Teil der Pandemiebekämpfung gewesen zu sein und haben mit Casim ein gut wirksames Medikament, wenn die Empfehlungen da sind, ein sicheres Medikament. Das ist uns von allen Seiten bestätigt worden, und wir haben Studien, die die Übertragbarkeit ab den Zwölfjährigen zulassen, und insofern hoffen wir, dass der Zusatznutzen und die bedeutsame Wertigkeit von diesem Gremium entsprechend gewürdigt werden. – Wir danken für die Diskussion heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Roske, an Sie und Ihr gesamtes Team und an die klinischen Experten, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen, was heute diskutiert worden ist. Damit können wir diese Anhörung schließen. Ich verabschiede mich bei denjenigen, die uns verlassen und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:03 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-126 Casirivimab/Imdevimab

Stand: Juli 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Casirivimab/Imdevimab Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Remdesivir, Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16. September 2021
- Remdesivir, Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 7. Juli 2022

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Casirivimab/ Imdevimab N/N Ronapreve®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: - Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (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. - Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.
Dexamethason H02AB02 Dexa inject JENAPHARM®	Dexa 4/8/40/100 mg inject JENAPHARM wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.
Remdesivir J05AB16 Veklury®	Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei: - Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) - Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.
Regdanvimab N/N Regkirona®	Regdanvimab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit bestätigter Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19), die keine Sauerstoffsubstitution benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben.
Sotrovimab N/N Xevudy®	Xevudy ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) indiziert, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Anakinra L04AC03 Kineret®	Kineret wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie) benötigen und bei denen das Risiko für eine Progression zu einer schweren respiratorischen Insuffizienz besteht, bestimmt anhand einer Plasmakonzentration des löslichen Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptors (suPAR) von ≥ 6 ng/ml.
Tocilizumab L04AC07 RoActemra®	RoActemra ist zur Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen angezeigt, die systemische Corticosteroide erhalten und eine zusätzliche Sauerstofftherapie oder maschinelle Beatmung benötigen.
Nirmatrelvir/ Ritonavir N/N Paxlovid®	Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGBV

Vorgang: 2021-B-126

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12.04.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	26
3.3 Leitlinien.....	37
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	88
Referenzen	92

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ECMO	Extracorporeal Mechanical Oxygenation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HFNC	High-Flow Nasal Cannula
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive Care Unit
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMV	invasive mechanical ventilation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MAGIcapp	Making GRADE the Irresistible Choice
MD	Mean Difference
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
nCoV-2019	novel Coronavirus-2019
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIPPV	Non-Invasive Positive Pressure Ventilation
NMBA	Neuromuscular blocking agents
OR	Odds Ratio
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
P _{pla}	Plateau pressures
RCT	Randomized Controlled Trial
ROB-2	Risk of bias tool 2
ROBINS-I	Risk of Bias Instrument for Non-randomized Studies – of Interventions
RR	Relative Risiko
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SpO ₂	percentage of oxyhemoglobin saturation
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von COVID-19

Hinweise zur Synopse:

- Remdesivir, Dexamethason, Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Sotrovimab, Anakinra und Tocilizumab sind zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Synopse zugelassene Medikamente in Deutschland. Identifizierte Quellen zu diesen Wirkstoffen sind sowohl im Kapitel der systematischen Reviews, als auch im Kapitel der Leitlinien dargestellt.
- Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind primär über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation COVID-19 durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 09.02.2021 durchgeführt, die folgenden am 06.09.2021 und 01.04.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 4761 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 42 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ansems K et al., 2021 [3].

Remdesivir for the treatment of COVID-19 (Review)

Fragestellung

To assess the effects of remdesivir compared to placebo or standard care alone on clinical outcomes in hospitalised patients with SARSCoV-2 infection, and to maintain the currency of the evidence using a living systematic review approach.

Methodik

Population:

- Hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 infection

Intervention:

- remdesivir

Komparator:

- placebo or standard care alone

Endpunkte:

- All-cause mortality at up to day 28, day 60, time-to-event, and at hospital discharge.
- Clinical status, assessed by need for respiratory support with standardised scales (e.g. WHO Clinical Progression Scale (WHO 2020d), WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement (WHO 2020d) at up to day 28, day 60, and up to longest followup), including:
 - improvement of clinical status: liberation from invasive mechanical ventilation in surviving participants; ventilator-free days; duration to liberation from invasive mechanical ventilation; liberation from supplemental oxygen in surviving participants; duration to liberation from supplemental oxygen.
 - worsening of clinical status: new need for mechanical ventilation (defined as high-flow oxygen, non-invasive, or invasive mechanical ventilation); new need for invasive mechanical ventilation; new need for non-invasive mechanical ventilation or highflow oxygen; new need for oxygen by mask or nasal prongs.
- Need for dialysis at up to day 28.
- Quality of life, including fatigue and neurological status, assessed with standardised scales (e.g. WHOQOL-100) at up to seven days, up to 30 days, and longest follow-up available.
- Need for admission to ICU
- Duration of ICU length of stay, or time to discharge from ICU.
- Duration of hospitalisation, or time to discharge from hospital.
- Viral clearance, assessed with reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2 at baseline, up to 3, 7, and 15 days.
- Serious adverse events and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane COVID-19 Study Register (which comprises the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, and medRxiv) as well as Web of Science (Science Citation Index Expanded and Emerging Sources Citation Index) and WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease to identify completed and ongoing studies without language restrictions. We conducted the searches on 16 April 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias (RoB 2) tool, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs with 7452 participants diagnosed with SARS-CoV-2 infection in the review (Beigel 2020; Spinner 2020; Wang 2020; Mahajan 2021; WHO Solidarity Trial Consortium 2021).

Charakteristika der Population:

Table 3. Overview of included studies

	Beigel 2020 ^a	Spinner 2020	Wang 2020	WHO Solidarity Trial Consortium 2021	Mahajan 2021
(By date of publication)					
Setting	• Inpatient • Multinational	• Inpatient • Multinational	• Inpatient • China	• Inpatient • Multinational	• Inpatient • India
Design	• Randomised • Double-blind • Placebo-controlled	• Randomised • Open-label • Controlled	• Randomised • Double-blind • Placebo-controlled	• Randomised • Open-label • Controlled	• Randomised • Open-label • Controlled
Study protocol	Reported	Reported	Reported	Reported	Not reported
Statistical analysis plan	Reported	Reported	Reported	Reported	Not reported
Intervention (remdesivir)	10	5 or 10	10	10	5
(duration of application (days))					
Control	SoC	Placebo + SoC	Placebo + SoC	SoC	SoC
Allocated participants (n)	1062	596	236	5475	82
Number of participants per trial arm (allocated/evaluated)	Intervention: 541/541 Placebo + SoC: 521/521	5-day intervention: 199/191 10-day intervention: 197/193 SoC: 200/200	Intervention: 158/158 Placebo + SoC: 78/78	Intervention: 2750/2743 SoC: 2725/2708	Intervention: 41/34 SoC: 41/36

Qualität der Studien:

- risk of bias siehe Anhang Abbildung 2

Studienergebnisse:

Remdesivir compared to placebo or standard care alone for hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 Infection

Patient or population: hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 Infection
Settings: in-hospital
Intervention: remdesivir (10 days)
Comparator: placebo or standard care alone

Outcomes	Anticipated absolute effects		Relative effect 95% CI	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk					
	Placebo or standard care alone	Risk difference with remdesivir				
All-cause mortality at up to day 28	108 per 1000 ^l	8 fewer per 1000 (21 fewer to 7 more)	RR 0.93 (0.81 to 1.06)	7142 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Due to serious imprecision ¹	Remdesivir probably makes little or no difference to all-cause mortality.
Improvement of clinical status: duration to liberation from invasive mechanical ventilation at up to day 28	2 studies reported this outcome as median, which could not be included in meta-analysis. 1 study reported a median of 17 days (IQR 9 to 28) in the remdesivir group and 20 days (IQR 8 to 28) in the control group (rate difference -3.0, 95% CI -9.3 to 3.3). The other study reported a median of 7 days (IQR 4 to 16) in the remdesivir group and 15.5 days (IQR 6 to 21) in the control group (rate difference -4.0, 95% CI -14 to 2).			1298 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW Due to serious risk of bias and serious imprecision ^{2,3}	Remdesivir may have little or no effect on improvement of clinical status: du- ration to liberation from invasive me- chanical ventilation.
Improvement of clinical status: duration to liberation from supple- mental oxygen at up to day 28	3 studies reported this outcome as median, which could not be included in meta-analysis. 1 study reported a median of 13 days (IQR 5 to 28) in the remdesivir group and 21.0 days (IQR 8 to 28) in the control group (rate difference -8.0, 95% CI -11.8 to -4.2). 1 study reported a median of 19 days (IQR 11 to 30) in the remdesivir and 21 days (IQR 14 to 30.5) in the control group (rate difference -2, 95% CI -6 to 1). The third study reported time to room air regardless of the initial respiratory support: 4 days (IQR 2 to 6) in the remdesivir group and 6 days (IQR 4 to 14) in the control group (HR 1.93, 95% CI 1.11 to 3.36).			1691 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Due to serious risk of bias, serious imprecision, and other con- siderations ^{2,4,5}	We are uncertain as to whether remde- sivir increases or decreases the chance of clinical improvement: duration to liberation from supplemental oxygen .



Clinical worsening: new need for mechanical ventilation at day 28 (defined as high-flow oxygen, non-invasive, or invasive mechanical ventilation)	131 per 1000	29 fewer per 1000 (68 fewer to 32 more)	RR 0.78 (0.48 to 1.24)	6696 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Due to serious risk of bias, serious imprecision, and serious inconsistency ^{1,4,6}	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for mechanical ventilation.
Clinical worsening: new need for invasive mechanical ventilation at up to day 28	152 per 1000	67 fewer per 1000 (90 fewer to 35 fewer)	RR 0.56 (0.41 to 0.77)	1159 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW Due to serious risk of bias and other considerations ^{4,5}	Remdesivir may decrease the risk of clinical worsening: new need for invasive mechanical ventilation.
Clinical worsening: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen at up to day 28	241 per 1000	72 fewer per 1000 (118 fewer to 5 fewer)	RR 0.70 (0.51 to 0.98)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Due to serious risk of bias and very serious imprecision ^{3,7}	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen.
Clinical worsening: new need for oxygen by mask or nasal prongs at up to day 28	444 per 1000	84 fewer per 1000 (204 fewer to 98 more)	RR 0.81 (0.54 to 1.22)	138 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Due to serious risk of bias and very serious imprecision ^{3,8}	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for oxygen by mask or nasal prongs.
Quality of life	NA	NA	NA	NA	NA	None of the included studies reported quality of life, therefore we do not know whether remdesivir has any impact on this outcome.
Serious adverse events at up to day 28	253 per 1000	63 fewer per 1000 (94 fewer to 25 fewer)	RR 0.75 (0.63 to 0.90)	1674 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Due to serious risk of bias ³	Remdesivir probably decreases the risk of serious adverse events.
Adverse events (any grade) at up to day 28	587 per 1000	29 more per 1000 (82 fewer to 158 more)	RR 1.05 (0.86 to 1.27)	1674 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Due to serious risk of bias, serious inconsistency, and serious imprecision ^{1,3,9}	We are very uncertain as to whether remdesivir increases or decreases adverse events (any grade).

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; IQR: interquartile range; NA: not applicable; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

i. All-cause mortality at hospital discharge: RR 0.98, 95% CI 0.84 to 1.14; 1 study, 5451 participants; I^2 not applicable. All-cause mortality (time-to-event): HR 0.93, 95% CI 0.80 to 1.07; 2 studies, 6513 participants; $I^2 = 57\%$.

¹Downgraded one level due to serious imprecision because of wide confidence intervals in the studies and the 95% confidence interval includes both benefits and harms.

²Downgraded one level due to serious imprecision because the 95% confidence interval includes both benefits and harms.

³Downgraded one level due to serious risk of bias because of competing risk of death.

⁴Downgraded one level due to serious risk of bias because of inadequate blinding of participants, personnel, and outcome assessors and possible deviation in time point of measuring in one study, and competing risk of death.

⁵Downgraded one level due to other considerations, as studies reported outcomes differently because of missing standards.

⁶Downgraded one level due to serious inconsistency because of statistical heterogeneity ($I^2 = 85\%$).

⁷Downgraded two levels due to serious imprecision because of few participants and data from only one study.

⁸Downgraded two levels due to very serious imprecision because of wide confidence intervals and data from only one study.

⁹Downgraded one level due to serious inconsistency because of statistical heterogeneity ($I^2 = 77\%$).

- There was limited evidence for a beneficial effect of remdesivir on mortality in a subset of 435 participants who received low flow oxygen at baseline in one study (RR 0.32, 95% CI 0.15 to 0.66). We could not confirm this finding due to restricted availability of relevant subgroup data from other studies.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found moderate-certainty evidence that remdesivir probably has little or no effect on all-cause mortality at up to 28 days in hospitalised individuals with moderate and severe COVID-19. We were unable to perform meta-analysis of clinical improvement parameters, but

considering the data provided, remdesivir may have little or no effect on the duration to liberation from invasive mechanical ventilation. We are uncertain whether remdesivir increases or decreases the chance of clinical improvement in terms of duration to liberation from supplemental oxygen at up to day 28 given the very low certainty of the evidence. We found low-certainty evidence that remdesivir may decrease the risk of new need for invasive mechanical ventilation. However, we are very uncertain whether remdesivir affects the overall risk for clinical worsening. There were insufficient data available to examine the effect of remdesivir on mortality across subgroups defined by respiratory support at baseline. Remdesivir probably decreases the rate of serious adverse events; however, due to inconsistent reporting of safety data, the evidence regarding the effect of remdesivir is very uncertain when pooling any grade of adverse events. Due to incompleteness of subgroup data, we are uncertain whether there is a possible benefit of remdesivir for the treatment of COVID-19 patients receiving lowflow oxygen therapy only.

Kommentare zum Review

SR mit vergleichbarer Methodik und vergleichbaren Ergebnissen

- Tanni SE et al., 2022 [34]. Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.
 - Im Vergleich zu Ansems et al., konnte eine weitere Studie gefunden werden, die Studie von Ader et al. mit knapp über 800 Teilnehmenden.
 - Es zeigte sich kein Vorteil bei OS
 - Es wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Remdesivir bei clinical recovery gezeigt
 - Ein Vorteil bei SUE wurde anders als in Ansems et al. nicht gezeigt. Dies liegt vermutlich maßgeblich an der Hinzunahme der Studie von Ader et al.
- Al-Abdoun A et al., 2021 [2]. Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
 - Zusätzlich wurde statistisch signifikanter Vorteil von Remdesivir bei clinical recovery gezeigt („Patients were considered to be recovered in our study if they were discharged alive from the hospital or were admitted without oxygen requirements (for infection control purposes)“)
- Singh S et al., 2021 [31]. Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis.
 - Zusätzlich wurde statistisch signifikanter Vorteil von Remdesivir bei clinical recovery gezeigt
- Verdugo-Paiva F et al., 2021 [38]. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a living systematic review.
- Kaka AS et al., 2021 [17]. Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points
- Juul S et al., 2021 [16]. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)
- Okoli GN et al., 2021 [27]. Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials.

Davidson M et al., 2022 [10].

Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19.

Fragestellung

To assess the effects of IL-1 blocking agents compared with standard care alone or with placebo on effectiveness and safety outcomes in people with COVID-19.

This review is part of a larger project: the COVID network meta-analysis (COVID-NMA) initiative (Boutron 2020a). The COVIDNMA initiative provides decision-makers with a complete, high-quality and up-to-date mapping and synthesis of evidence on interventions for preventing and treating COVID-19. We developed a master protocol on the effect of all interventions for preventing and treating COVID-19 (Boutron 2020b) and a specific protocol for IL-1 blocking agents detailed in the methods section. Our results are made available and updated weekly on the COVID-NMA platform at covid-nma.com.

This living review focuses on SARS-CoV-2 and does not consider studies evaluating treatment with IL-1 blocking agents for other coronavirus infections affecting humans.

Methodik

Population:

- children or adults with suspected, probable, or confirmed COVID-19

Intervention:

- anakinra (interleukin-1 receptor antagonist);
- canakinumab (human anti-IL-1 α monoclonal antibody);
- rilonacept (interleukin-1 blocker)

➤ Aufgrund des Zulassungsstatus werden nur die Ergebnisse von Anakinra dargestellt

Komparator:

- standard care alone or with placebo;
- standard of care as defined by trialists.

Endpunkte:

- Clinical improvement (D28/ $\geq$ D60) defined as a hospital discharge or improvement on the scale used by trialists to evaluate clinical progression and recovery.
- WHO Clinical Progression Score of level 7 or above (i.e. mechanical ventilation +/- additional organ support (extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), vasopressors or dialysis) or death (D28/ $\geq$ D60).
- All-cause mortality (D28/ $\geq$ D60).
- (Serious) adverse events (S)(AEs)
- Time to clinical improvement
- Time to WHO Clinical Progression Score of level 7 or above
- Time to death

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases on 5 November 2021.
 - The L-OVE platform (app.iloveevidence.com/covid19), every working day since 7 September 2020.
 - The Cochrane COVID-19 Study Register (covid-19.cochrane.org/), weekly since 7 September 2020.
- Weitere bis 3 November 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included seven reports of six RCTs (five published in peer-reviewed journals and one reported as a preprint) evaluating IL-1 blocking agents. Four RCTs evaluated anakinra (Declercq COVAID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021), and two evaluated canakinumab (Caricchio CAN-COVID 2021; Cremer Three C Study 2021).

Charakteristika der Population:

- four RCTs, 1633 randomised participants assessing anakinra
- Participants had moderate disease (Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021), mild to severe disease (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021), moderate to critical disease (Declercq COV-AID 2021), severe to critical disease (Derde REMAP-CAP 2021).
- The percentage of participants on oxygen at baseline but not intubated was respectively 67% (Derde REMAP-CAP 2021), 87% (Declercq COV-AID 2021), 94% (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021) and 100% (Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021). The percentage of participants intubated was 11% (Declercq COV-AID 2021), 33% (Derde REMAP-CAP 2021), and none
- Anakinra was compared to placebo in one trial (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021), and compared to standard care in three trials (Declercq COV-AID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021).
- In the four trials reporting on anakinra, three trials reported on the administration of remdesivir at baseline (Declercq COV-AID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021). In all trials, the use of remdesivir was balanced, i.e. 73% vs 70% (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021), 30% vs 26% (Derde REMAP-CAP 2021), 7% vs 4% (Declercq COV-AID 2021).

Qualität der Studien:

- Low to some concerns

Studienergebnisse:

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with stan- dard care/ placebo	Risk with anakinra			
Clinical improvement D28	737 per 1000	796 per 1000 (715 to 884)	RR 1.08 (0.97 to 1.20)	837 (3 RCTs) ^a	⊕⊕⊕⊕ moderate ^b
Clinical improvement D60 or above	847 per 1000	788 per 1000 (661 to 949)	RR 0.93 (0.78 to 1.12)	115 (1 RCT) ^c	⊕⊕⊕⊕ very low ^{d,e}
WHO Clinical Progression Score of level 7 or above D28	167 per 1000	112 per 1000 (60 to 204)	RR 0.67 (0.36 to 1.22)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^{g,h}
WHO Clinical Progression Score of level 7 or above D60 or above	103 per 1000	56 per 1000 (31 to 99)	RR 0.54 (0.30 to 0.96)	606 (1 RCT) ⁱ	⊕⊕⊕⊕ low ^{e,j}
All-cause mortality D28	104 per 1000	71 per 1000 (35 to 144)	RR 0.69 (0.34 to 1.39)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^k
All-cause mortality D60 or above	262 per 1000	270 per 1000 (178 to 408)	RR 1.03 (0.68 to 1.56)	1633 (4 RCTs) ^l	⊕⊕⊕⊕ very low ^{h,m,n}
Adverse events	713 per 1000	727 per 1000 (670 to 792)	RR 1.02 (0.94 to 1.11)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ moderate ^{b,o}
Serious adverse events	247 per 1000	235 per 1000 (143 to 385)	RR 0.95 (0.58 to 1.56)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^{h,o,p}
Time to clinical improvement Follow-up: 28 to 90 days	762 per 1000 ^q	784 per 1000 (729 to 836)	HR 1.07 (0.91 to 1.26)	1633 (4 RCTs) ^l	⊕⊕⊕⊕ low ^{r,s}
Time to WHO Clinical Progression Score of level 7 or above Follow-up: 28 to 90 days	187 per 1000 ^t	133 per 1000 (95 to 186)	HR 0.69 (0.48 to 0.99)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^e
Time to death Follow-up: 28 to 90 days	267 per 1000 ^u	220 per 1000 (167 to 285)	HR 0.80 (0.59 to 1.08)	1518 (3 RCTs) ^v	⊕⊕⊕⊕ low ^w

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; RR: risk ratio; WHO: World Health Organization

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

^a Declercq COV-AID 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

^b Imprecision downgraded by one level due to low number of participants.

^c Declercq COV-AID 2021

^d Indirectness downgraded by one level: despite a multicentre design this is a single study from a single country, therefore results in this population might not be generalisable to other settings.

^e Imprecision downgraded by two levels due to low number of participants and events.

^f Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

^g Inconsistency downgraded by one level: $I^2 = 60.0\%$.

^h Imprecision downgraded by one level due to wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm, and low number of participants and events. This outcome was not downgraded an additional level for imprecision because it was downgraded one level for inconsistency, which is related to and would have contributed to the severity of the imprecision.

ⁱ Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021

^j Multicentre study conducted across several countries, therefore not downgraded for indirectness.

^k Imprecision downgraded by two levels due to wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm, and low number of participants and events.

^l Declercq COV-AID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

^m Risk of bias downgraded by one level: some concerns regarding deviation from intended interventions and missing data.

ⁿ Inconsistency downgraded by one level: $I^2 = 63.2\%$.

^o One additional study was identified that measured this outcome, but no results were reported.

^p Inconsistency downgraded by one level: $I^2 = 68.2\%$.

^q Control group risk calculated from Declercq COV-AID 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021.

^r Risk of bias downgraded by one level: some concerns regarding deviation from intended interventions, missing data and outcome measurement.

^s Imprecision downgraded by one level due to a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for no effect.

^t Control group risk calculated from Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021.

^u Control risk calculated from Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021.

^v Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggest that anakinra and canakinumab probably result in little or no increase in clinical improvement D28. For all other critical effectiveness outcomes, evidence was of low or very low certainty. Regarding critical safety outcomes, anakinra and canakinumab probably result in little or no increase in adverse events. Evidence for serious adverse events was of low certainty.

The evidence available is not complete. We have identified 16 more registered RCTs evaluating IL-1 blocking agents with no results available, including four completed and four terminated trials. Access to these results is expected and will allow us to update our data.

Kreuzberger et al., 2021 [19].

SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-neutralising monoclonal antibodies (mAbs) for treating patients with COVID-19 compared to an active comparator, placebo, or no intervention. To maintain the currency of the evidence, we will use a living systematic review approach.

A secondary objective is to track newly developed SARS-CoV-2-targeting mAbs from first tests in humans onwards.

Methodik

Population:

- confirmed diagnosis of COVID-19 (virus antigens or RNA detected)

Intervention:

- SARS-CoV-2-neutralising mAbs.
- 'Antibody cocktails' that include SARS-CoV-2-neutralising mAbs

- We excluded SARS-CoV-2-neutralising mAbs used for prevention of COVID-19 and we excluded mAbs that are not specifically designed to treat COVID-19 (such as nivolumab, tocilizumab, canakinumab, etc.).
- Aufgrund des Zulassungsstatus werden nur die Ergebnisse von Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab dargestellt

Komparator:

- drug treatments (including, but not limited to hydroxychloroquine, remdesivir), standard or hyperimmune immunoglobulin, convalescent plasma, or others.
- no treatment or placebo.

Endpunkte:

- All-cause mortality at up to 30 days
- All-cause mortality at up to 60 days
- Clinical progression, improvement of symptoms, or development of severe symptoms according to the WHO scale
- Quality of life, including fatigue, assessed with standardized scales, for example, WHOQOL-100, at up to seven days; up to 30 days, and longest follow-up available
- Admission to hospital or death for non-hospitalised and hospital discharge and alive for hospitalised participants
- (Serious) adverse events
- Length of hospital stay (for those admitted to hospital)
- Admission to intensive care unit (ICU)
- Length of ICU stay
- Viral clearance, assessed with reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2 at baseline, up to three, seven, and 15 days
- Time to sustained recovery (for hospitalised participants)
- Neurologic dysfunction (for hospitalised participants)
- Thromboembolic events
- Renal failure

Recherche/Suchzeitraum:

- We restricted the database search to records added since 1 January 2020, as the first studies on COVID-19 were registered on 23 January 2020 (Zhu 2020). We searched the following databases up to 17 June 2021: MEDLINE, Embase, Cochrane COVID-19 Study Register, PubMed, Epistemonikos COVID-19 L*VE Platform, World Health Organization COVID-19 Global literature on coronavirus disease
- The search for platform trials was conducted every two months (from November 2020 to July 2021).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias 2.0 (RoB 2) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (in 28 records) are included in this review, of which three are published as preprint only and one as journal publication with additional data from two preprints.
- 31 RCTs (in 39 records) on 18 different mAbs or mAb combinations are currently ongoing.
- 2 platform trials (29 attached records) are included (already identified by mAbs-specific search), one of these has added new treatment arms and is thus also listed as an ongoing study;
- 4 platform trials (13 records) with at least one mAb as an experimental treatment are ongoing (already identified by mAbs-specific search);
- 30 platform trials (69 records) that may potentially add a mAb during the course of the study are ongoing.
- All six included RCTs are still active or ongoing due to different reasons.
- We included six RCTs (ACTIV-3; BLAZE-1 (phase 2); BLAZE-1 (phase 3); COMET-ICE; Eom 2021; RECOVERY; Weinreich (phase 1/2); Weinreich (phase 3)). These included 17,495 randomised participants: 486 participants were assigned to receive varying doses of bamlanivimab (0.7 g, 2.8 g, 7.0 g, ACTIV-3; BLAZE-1 (phase 2)), 632 participants were assigned to receive combination therapy of bamlanivimab and etesevimab (2.8 g each; BLAZE-1 (phase 2); BLAZE-1 (phase 3)), 3600 participants were assigned to receive a combination of casirivimab and imdevimab at different doses (1.2 g, 2.4 g, 8.0 g; Weinreich (phase 1/2); Weinreich (phase 3)), 430 participants were assigned to receive sotrovimab (COMET-ICE), and 216 participants were assigned to receive regdanvimab (0.04 g/kg or 0.08 mg/kg, Eom 2021). In RECOVERY 4839 participants were allocated to receive a combination of casirivimab and imdevimab (8.0 g).

Charakteristika der Population:

- Four studies included non-hospitalised participants with clinical symptoms of mild disease according to the definition of the WHO Clinical Progression Scale (Figure 1; BLAZE-1 (phase 2); COMET-ICE; Eom 2021; Weinreich (phase 1/2); Weinreich (phase 3)).
- Risk factors for severe COVID-19 progression were present in 60.5% in Weinreich (phase 1/2), 67% in BLAZE-1 (phase 2) and 99.7% in COMET-ICE. In Weinreich (phase 3) all participants had at least one risk factor for severe COVID-19 and in Eom 2021 73.44% had comorbidities at baseline.

Qualität der Studien:

- Casirivimab/imdevimab compared to placebo in nonhospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)
 - We judged the risk of bias for Weinreich (phase 1/2) (preprint), the only study assessing the combination of casirivimab and imdevimab in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease) to be of low risk of bias across the outcomes grades 3 to 4 adverse events and serious adverse events. For the outcome hospital admission or death we judged the risk of bias to be of some concern because the statistical analysis plan and protocol were not provided with the preprint.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet
 - For Weinreich (phase 3) (preprint), we judged the risk of bias to be high across the outcomes: mortality by day 30, clinical progression/improvement of symptoms, admission to hospital or death, length of hospital stay, admission to ICU, adverse events

(all grades and grades 3 to 4) and serious adverse events, because participants without risk factors were excluded from analysis and it was unclear which participants were included in the analysis set. More participants were missing than the ones not receiving or discontinuing treatment. Furthermore, data for participants who received casirivimab/imdevimab at a dose of 8.0 g were not reported on all relevant outcomes.

- Andere outcomes wurden nicht berichtet
- Due to the high risk of bias, reported outcomes were not included in the analysis but reported narratively instead.
- Casirivimab/imdevimab compared to placebo in hospitalized individuals with COVID-19 (moderate and severe disease)
 - We judged the risk of bias for RECOVERY, the only study assessing casirivimab/imdevimab in hospitalised individuals to be high across the outcomes: all-cause mortality up to 30 days, development of severe symptoms according to WHO scale, hospital discharge alive by day 30, thromboembolic events and renal dysfunction (need for dialysis), because of the open-label design of the study control group participants may have received concomitant treatment more quickly.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet
- Sotrovimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)
 - We judged the risk of bias for COMET-ICE, the only study assessing sotrovimab in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease) to be some concerns across the outcomes: all-cause mortality up to 30 days, development of severe symptoms according to WHO scale, admission to hospital or death, admission to ICU and for safety outcomes (adverse events (all grades and grades 3 to 4), and serious adverse events, because the trial was stopped preliminary and protocol or statistical analysis plan were not available.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet
- Regdanvimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)
 - We judged the risk of bias for Eom 2021, the only study assessing regdanvimab in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease) to be low across the outcomes: mortality up to 30 days, development of severe symptoms, admission to hospital or death, admission to ICU and viral clearance at day 15, and safety outcomes (adverse events all grades, adverse events grades 3 to 4 and serious adverse events.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet

Studienergebnisse:

Summary of findings 3. Casirivimab/imdevimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)

Casirivimab/imdevimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)



Patient or population: non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease) **Setting:** outpatients **Intervention:** casirivimab/imdevimab **Comparison:** placebo

Outcomes	Dose	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with placebo	Risk with casirivimab/imdevimab				
Mortality by day 30	not reported	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
Mortality by day 60	not reported	-	-	-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Clinical progression: requirement of IMV (WHO 7, 8 or 9), 1.2g	not reported	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
Quality of life	not measured	-	-	-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Admission to hospital or death	1.2g	-	-	-	-	-	
	2.4g	22 per 1000	9 per 1000 (2 to 47)	RR 0.43 (0.08 to 2.19)	446 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	Casirivimab/imdevimab at 2.4 g or 8.0 g may reduce the occurrence of hospital admissions or death at day 30.
	8.0g	22 per 1000	5 per 1000 (0 to 39)	RR 0.21 (0.02 to 1.79)	450 (1 RCT)		
Adverse events: grade 3-4	1.2g	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
	2.4g	15 per 1000	12 per 1000 (3 to 51)	RR 0.76 (0.17 to 3.37)	520 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced an event to determine whether any dose of casirivimab/imdevimab made a difference
	8.0g	15 per 1000	8 per 1000 (1 to 42)	RR 0.50 (0.09 to 2.73)	522 (1 RCT)		
Adverse events: all grades	not reported	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
Serious adverse events	1.2g	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
	2.4g	23 per 1000	16 per 1000 (4 to 54)	RR 0.68 (0.19 to 2.37)	520 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced an event to determine whether any dose of casirivimab/imdevimab made a difference.
	8.0g	23 per 1000	8 per 1000 (2 to 38)	RR 0.34 (0.07 to 1.65)	522 (1 RCT)		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded two levels due to very serious imprecision; low sample size and low number of events

Summary of findings 4. Sotrovimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Sotrovimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Patient or population: non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease) **Setting:** outpatients **Intervention:** sotrovimab **Comparison:** placebo

Outcome	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants** (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with sotrovimab				
Mortality by day 30	3 per 1000	1 per 1000 (0 to 28)	RR 0.33 (0.01 to 8.18)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced mortality to determine whether sotrovimab made a difference.
Mortality by day 60	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Clinical progression: oxygen requirement (≥ 5 WHO scale)	65 per 1000	7 per 1000 (1 to 29)	RR 0.11 (0.02 to 0.45)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the number of participants with any oxygen requirement.
Clinical progression: IMV or death (≥ 7 WHO scale)	10 per 1000	1 per 1000 (0 to 28)	RR 0.14 (0.01 to 2.76)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced an event to determine whether sotrovimab made a difference.
Quality of life by day 30	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Admission to hospital or death by day 30	72 per 1000	10 per 1000 (3 to 35)	RR 0.14 (0.04 to 0.48)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the occurrence of hospital admissions or death.
Adverse events: all grades	194 per 1000	169 per 1000 (128 to 225)	RR 0.87 (0.66 to 1.16)	868 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may have little to no effect on the occurrence of all grade adverse events.
Adverse events: grades 3 and 4	62 per 1000	16 per 1000 (7 to 37)	RR 0.26 (0.12 to 0.60)	868 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the occurrence of grade 3-4 adverse events.
Serious adverse events	59 per 1000	16 per 1000 (7 to 37)	RR 0.27 (0.12 to 0.63)	868 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the occurrence of serious adverse events.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**This study included a total of 868 participants. All were 868 participants randomised were included in the safety set, but only 583 participants were analysed in the efficacy set.

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded two levels for very serious imprecision, because of low sample size, very low number of events and very wide confidence interval

^b Downgraded two levels for very serious imprecision, because of low sample size and/or low number of events

Summary of findings 5. Regdanvimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Regdanvimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Patient or population: non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease) **Setting:** outpatient **Intervention:** regdanvimab **Comparison:** placebo

Outcomes	Anticipated absolute ef- fects* (95% CI)			Relative ef- fect (95% CI)	Nº of partici- pants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with placebo	Risk with reg- danvimab				
Mortality by day 30	Regdanvimab 40mg/kg CT-P59 80 mg/ kg	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	Not es- timable	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	No events observed. We are uncertain whether CT-P59 has any impact on mortality at up to day 30.
Mortality by day 60	not reported	-	-	-	-	-	-
Clinical pro- gression: devel- opment of se- vere symptoms (≥ 7 WHO scale, IMV)	40 mg/kg	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	Not es- timable	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	No events observed. We are uncertain whether 40 mg/kg regdanvimab has any im- pact on IMV requirement or death.
	80 mg/kg	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	RR 3.00 (0.12 to 72.80)	103 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	There were too few who experienced IMV or death to determine whether CT-P59, 80 mg/ kg made a difference.
Quality of life by day 30	not measured	-	-	-	-	-	
Admission to hospital or death by day 30	40 mg/kg	87 per 1000	39 per 1000 (12 to 124)	RR 0.45 (0.14 to 1.42)	204 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Regdanvimab, 40 mg/kg or 80 mg/kg may de- crease hospital admission or death by day 30.
	80 mg/kg	87 per 1000	49 per 1000 (17 to 140)	RR 0.56 (0.19 to 1.60)	206 (1 RCT)		
Adverse events: all grades	40 mg/kg	309 per 1000	297 per 1000 (198 to 442)	RR 0.96 (0.64 to 1.43)	215 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Regdanvimab 40 mg/kg may have little to no effect on all grade adverse events.
	80 mg/kg	309 per 1000	244 per 1000 (161 to 377)	RR 0.79 (0.52 to 1.22)	220 (1 RCT)		Regdanvimab 80 mg/kg may reduce the oc- currence of all grade adverse events.
Adverse events: grades 3 and 4	40 mg/kg	18 per 1000	48 per 1000 (9 to 239)	RR 2.62 (0.52 to 13.12)	215 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Regdanvimab 40 mg/kg or 80 mg/kg may increase the occurrence of grade 3 adverse events.
	80 mg/kg	18 per 1000	36 per 1000 (7 to 195)	RR 2.00 (0.37 to 10.70)	220 (1 RCT)		
Serious adverse events by day 30	not reported	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	not estimable	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	We are uncertain whether regdanvimab, 40 mg/kg or 80 mg/kg has an effect on serious adverse events.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded two levels for very serious imprecision, because no events were observed, the sample size small and the effect not estimable

^b Downgraded two levels for very serious imprecision, because few event(s) were observed and/or the sample size was small.

Summary of findings 7. Casirivimab/Imdevimab compared to usual care alone in hospitalised individuals with COVID-19 (moderate to severe disease)

Casirivimab/imdevimab compared to usual care in hospitalised individuals with COVID-19 (moderate to severe disease)

Patient or population: hospitalised individuals with COVID-19 (moderate to severe disease) **Setting:** inpatient **Intervention:** casirivimab/imdevimab **Comparison:** usual care alone

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty in the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with usual care alone	Risk with casirivimab/imdevimab				
Mortality by day 30	236 per 1000	221 per 1000 (205 to 241)	RR 0.94 (0.87 to 1.02)	9785 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Casirivimab/imdevimab 8.0 g has probably little to no effect on mortality by day 30 in the overall cohort of hospitalised participants.
Mortality by day 60	not reported			-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Clinical progression: need for IMV or death (WHO ≥ 7)	248 per 1000	238 per 1000 (223 to 258)	RR 0.96 (0.90 to 1.04)	9198 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Casirivimab/imdevimab 8.0 g has probably little to no effect on IMV requirement or death by day 30 in the overall cohort of hospitalised participants.
Quality of life	not measured		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Hospital discharge alive by day 30	690 per 1000	697 per 1000 (676 to 718)	RR 1.01 (0.98 to 1.04)	9785 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Casirivimab/imdevimab 8.0 g has probably little to no effect on discharge from hospital alive by day 30 in the overall cohort of hospitalised participants.
Adverse events: grades 3 and 4 by day 30	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Serious adverse events by day 30	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded one level due to serious risk of bias, the study was not blinded. Currently, there is no clearly defined standard of care for COVID-19, therefore, a lack of blinding can have resulted in differential treatments/timings of treatment between arms.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Non-hospitalised individuals

Casirivimab/imdevimab may reduce hospital admissions, however, the confidence interval includes both benefits and harms. For the outcomes grade 3 to 4 adverse events and serious adverse events, there were too few events to allow a judgment. No other outcomes were reported in part 1/2 of the study. Evidence should be considered uncertain due to very serious imprecision.

Sotrovimab may reduce the number of participants with oxygen requirement, hospitalisations or death, the number of hospital admissions or death, and the occurrence of grades 3 to 4 and serious adverse events compared to placebo, although the confidence intervals include both benefit and harms. Events for the outcomes mortality and invasive mechanical ventilation (IMV) requirement or death were too rare to allow a judgment on the effect. Data for this

comparison should be interpreted with caution as they originate from one small study with low number of events and wide confidence intervals.

Evidence suggests that **regdanvimab** at either 40 mg or 80 mg/ kg may reduce hospital admissions, and the 80 mg/kg dose may reduce adverse events when compared with placebo, although the confidence interval includes both benefits and harms. In contrast, regdanvimab may increase grade 3 adverse events, however, the confidence intervals include both benefit and harm. It may have little to no effect on viral clearance at day 15. We could not assess mortality, IMV requirement or death, serious adverse events, and admission to: intensive care unit (ICU), as no or few events took place. Due to the small sample size and low number of events, any evidence has to be interpreted with caution.

Hospitalised individuals

Evidence for **casirivimab/imdevimab** suggests that the treatment at a dose of 8.0 g may have little to no effect on all-cause mortality, clinical progression to IMV or death, hospital discharge alive, thrombotic events, and renal replacement therapy requirement compared with usual care alone in the complete randomized cohort. We have moderate certainty in the evidence due to high risk of bias. In line with the subgroups from ACTIV-3, when looked at seronegative participants at baseline only, the study authors found an effect, while no effect was found for participants who already seroconverted or with unknown status.

Ghosn L et al., 2021 [13].

Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review.

Fragestellung

To assess the effects of IL-6 blocking agents compared with standard care alone or with placebo on effectiveness and safety outcomes in patients with COVID-19.

This review is part of a larger project: the COVID-NMA project (Boutron 2020a). The COVID-NMA project provides decisionmakers with a complete, high-quality and up-to-date mapping and synthesis of evidence on interventions for preventing and treating COVID-19. We developed a master protocol on the effect of all interventions for preventing and treating COVID-19 (Boutron 2020b). Our results are made available and updated weekly on the COVID-NMA platform at covid-nma.com.

This living review focuses on SARS-CoV-2 and does not consider studies evaluating treatment with IL-6 blocking agents for other coronavirus infections affecting humans.

Methodik

Population:

- children or adults with suspected, probable, or confirmed COVID-19

Intervention:

- Tocilizumab (humanised monoclonal antibody against the IL-6 receptor)
- Sarilumab (human monoclonal antibody against the IL-6 receptor)
- Clazakizumab (humanised rabbit monoclonal antibody against IL-6)
- Olokizumab (humanised monoclonal antibody against IL-6)
- Siltuximab (chimeric monoclonal antibody against IL-6)
- Levilimab (human monoclonal antibody against the IL-6 receptor)

➤ Aufgrund des Zulassungsstatus werden nur die Ergebnisse von Tocilizumab dargestellt

Komparator:

- standard care alone or with placebo;
- standard of care as defined by trialists.

Endpunkte:

- Clinical improvement (D28/ $\geq$ D60) defined as a hospital discharge or improvement on the scale used by trialists to evaluate clinical progression and recovery.
- WHO Clinical Progression Score of level 7 or above (i.e. mechanical ventilation +/- additional organ support (extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), vasopressors or dialysis) or death (D28/ $\geq$ D60).
- All-cause mortality (D28/ $\geq$ D60).
- (Serious) adverse events (S)(AEs)
- Time to clinical improvement
- Time to WHO Clinical Progression Score of level 7 or above
- Time to death

Recherche/Suchzeitraum:

- We conducted an evaluation of two secondary sources the L-OVE platform and the Cochrane COVID-19 Study Register
- The last search date was 26 February 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten RCTs (seven published in peer-reviewed journals and three reported as preprints) evaluating IL-6 blocking agents were included in this review. Nine RCTs evaluated tocilizumab including one platform trial evaluating tocilizumab and sarilumab, and one three-arm trial evaluated sarilumab.
- Seven trials evaluated tocilizumab 8 mg/kg by infusion for one day (Gordon REMAP-CAP 2021; Hermine CORIMUNO-19 2020; Rosas COVACTA 2021; Salama EMPACTA 2020; Salvarani 2020; Stone 2020; Veiga TOCIBRAS 2021); the dose was adapted to patients' weight according to an algorithm in one trial (Horby RECOVERY 2021), and one evaluated a lower dose of 400 mg by infusion for one day (Wang 2020). A second infusion was allowed in six trials (Gordon REMAPCAP 2021; Hermine CORIMUNO-19 2020; Horby RECOVERY 2021; Rosas COVACTA 2021; Salvarani 2020; Wang 2020).
- The use of steroids at baseline was reported in eight trials (Gordon REMAP-CAP 2021; Hermine CORIMUNO-19 2020; Horby RECOVERY 2021; Lescure 2021; Rosas COVACTA 2021; Salama EMPACTA 2020; Salvarani 2020; Stone 2020; Veiga TOCIBRAS 2021). Three trials reported that more participants received steroids in the control group (Hermine CORIMUNO-19 2020; Rosas COVACTA 2021; Salama EMPACTA 2020). There was some cross-over planned in the protocol in one trial (Salvarani 2020), with 22% of participants in the control arm receiving the experimental treatment.

Charakteristika der Population:

- We included a total of 6896 participants (10 RCTs) in the analysis of this review. Overall, 6428 participants (nine RCTs) were included in the analysis comparing tocilizumab with control
- The mean age range varied from 56 to 65 years; 4572/6896 (66.3%) were men.
- Participants had mild to critical disease in one RCT (N = 452) (Rosas COVACTA 2021), mild to severe diseases in two RCTs (N = 625) (Salama EMPACTA 2020; Stone 2020), moderate to severe disease in two RCTs (N = 196) (Hermine CORIMUNO-19 2020; Wang 2020), moderate to critical disease in three RCTs (N = 4665) (Horby RECOVERY 2021; Lescure 2021; Veiga TOCIBRAS 2021), severe disease in one RCT (N = 158) (Salvarani 2020), and severe to critical disease in one RCT (N = 826) (Gordon REMAP-CAP 2021). Inflammation makers varied but was high in most trials.
- The percentage of participants on oxygen at baseline but not intubated was 56% (Rosas COVACTA 2021), 71% (Gordon REMAPCAP 2021), 84% (Stone 2020), 84% (Veiga TOCIBRAS 2021), 86% (Horby RECOVERY 2021), 87% (Lescure 2021), 88% (Salama EMPACTA 2020), 100% (Hermine CORIMUNO-19 2020; Wang 2020). One trial did not provide this information (Salvarani 2020). Five trials reported the percentage of patients that were intubated at baseline: 12% (Lescure 2021), 14% (Horby RECOVERY 2021), 16% (Veiga TOCIBRAS 2021), 29% (Gordon REMAP-CAP 2021), and 37% (Rosas COVACTA 2021). In the other trials, no patient was intubated at baseline (a single patient intubated at baseline in the control group in Stone 2020).

Qualität der Studien:

- Low bis some concerns. Wang hatte in allen Endpunkten, für die die Studie ausgewertet werden konnte ein hohes Verzerrungsrisiko

Studienergebnisse:

Summary of findings 1. Tocilizumab compared to standard care/placebo for mild/moderate/severe/critical COVID-19

Tocilizumab compared to standard care/placebo for mild/moderate/severe/critical COVID-19

Patient or population: participants with mild/moderate/severe/critical COVID-19

Settings: Brazil, China, France, Italy, UK, USA

Intervention: tocilizumab

Comparison: standard care/placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with standard care/placebo	Risk with tocilizumab				
Clinical improvement D28	515 per 1000	545 per 1000 (515 to 581)	RR 1.06 (1.00 to 1.13)	5585 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	Data at D ≥ 60 was not available Clinical improvement was defined variably as an improvement from baseline in > 2 categories on a 7-category ordinal scale (2 studies); a decrease of at least 2 points on an ordinal clinical improvement scale (1 study); or hospital discharge or ready to discharge (7 studies)

WHO progression score (level 7 or above) D28	262 per 1000	260 per 1000 (147 to 457)	RR 0.99 (0.56 to 1.74)	712 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ low 2,3	Data at D ≥ 60 was not available
All-cause mortality D28	291 per 1000	259 per 1000 (239 to 283)	RR 0.89 (0.82 to 0.97)	6363 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ high 4	
All-cause mortality D60	133 per 1000	114 per 1000 (70 to 186)	RR 0.86 (0.53 to 1.40)	519 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ low 5,6	
Adverse events	457 per 1000	562 per 1000 (397 to 786)	RR 1.23 (0.87 to 1.72)	1534 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ very low 7,8,9	
Serious adverse events	149 per 1000	132 per 1000 (111 to 157)	RR 0.89 (0.75 to 1.06)	2312 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate 7	
Time to clinical improvement 28 to 90 days follow-up	High 889 per 1000	933 per 1000 (917 to 957)	HR 1.23 (1.08 to 1.39)	2118 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate 1, 13	
Time to WHO progression score (level 7 and above) 28 to 90 days follow-up	Low 123 per 1000	78 per 1000 (54 to 113)	HR 0.62 (0.42 to 0.91)	762 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate 10, 11, 13	
Time to death follow-up 28 to 90 days	Low 37 per 1000	24 per 1000 (19 to 31)	HR 0.65 (0.51 to 0.83)	1152 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ low 2, 12, 13	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk Ratio; HR: Hazard Ratio; WHO: World Health Organization

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹ Risk of bias downgraded by 1 level: some concerns due to deviation from intended interventions and outcome measurement

² Risk of bias downgraded by 1 level: some concerns due to deviations from intended interventions

³ Imprecision downgraded by 1 level: due to wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm

⁴ Despite some concerns due to deviation from intended interventions, risk of bias was not downgraded because the studies at risk contributed <20% weight to the effect estimate.

⁵ Despite some concerns due to deviation from intended intervention in 1 study, risk of bias was not downgraded because this study contributed only 30% weight to the effect estimate.

⁶ Imprecision downgraded by 2 levels: due to low number of events and a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm

⁷ Risk of bias downgraded by 1 level: some concerns regarding randomisation, deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported result

⁸ Inconsistency downgraded by 1 level: $I^2 = 86.4\%$

⁹ Imprecision downgraded by 1 level: due to a wide confidence interval consistent with the possibility for no effect and the possibility for harm

¹⁰ Despite some concerns due to deviation from intended intervention in 2 studies, risk of bias was not downgraded.

¹¹ Imprecision downgraded by 1 level: due to low number of events and a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for little or no effect

¹² Imprecision downgraded by 1 level: due to low number of events and participants

¹³ Control group risk at 28 days from Stone 2020

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggest that on average tocilizumab reduces all-cause mortality at D28 compared to standard care alone or placebo. Results of important outcomes (time to clinical improvement, time to WHO progression score level 7 or above and time to death) were consistent with a beneficial effect of tocilizumab. Nevertheless, tocilizumab probably results in little or no increase in the outcome clinical improvement defined as hospital discharge or improvement on the scale used by trialists at Day D28. The discrepancy in these results could

be related to the large variation in the information size across the outcomes. The beneficial effect of tocilizumab has been debated because of the important discrepancies in trial results. Several explanations for these discrepancies were discussed, particularly differences in cointerventions, particularly steroid, timing of treatment, severity of the disease, participants pattern of immune reaction (McCreary 2021). With the data available, we were not able to explore heterogeneity. Individual patient data meta-analyses are needed to be able to identify which patients are more likely to benefit from this treatment.

Regarding safety outcomes, tocilizumab probably slightly reduces serious adverse events. Evidence for its effect on all other critical outcomes was of low or very low certainty.

Kommentare zum Review

SR mit vergleichbarer Methodik und vergleichbaren Ergebnissen (vor allem im Hinblick auf Vorteil bei OS)

- Zhang J et al., 2022 [42]. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: A systematic review and meta-analysis.
 - Es wurde zusätzlich incidence of mechanical ventilation ausgewertet, wobei sich ein Vorteil für Tocilizumab zeigte (RR 0,79 [0,71-0,89])
 - Es wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Einweisung in ICU gezeigt
- Avni T et al., 2021 [4]. Tocilizumab in the treatment of COVID-19-a meta-analysis
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation und Einweisung in ICU
- Conti V et al., 2021 [9]. Effect of Tocilizumab in Reducing the Mortality Rate in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis
 - Mortalität insgesamt erfasst: in RCTs kein statistisch signifikanter Unterschied.
- Malgie J et al., 2021 [23]. Decreased mortality and increased side effects in COVID-19 patients treated with IL-6 receptor antagonists: systematic review and meta-analysis
- Selvaraj V et al., 2021 [28]. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials.
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation
- Shankar-Hari M et al., 2021 [29]. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis.
 - Insgesamt 19 RCT eingeschlossen
 - The summary OR for the association with mortality for tocilizumab (15 trials, 7490 patients, and 1951 deaths) was 1.06 (95% CI, 0.85-1.33) in patients not receiving corticosteroids at randomization and was 0.77 (95% CI, 0.68-0.87) in patients receiving corticosteroids at randomization
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation
- Vela D et al., 2021 [37]. Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.
 - 10 RCT eingeschlossen
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation
 - concomitant corticosteroid use was associated with a statistically significantly lower RR for death. This benefit was not observed in patients with no corticosteroid use.
- Kyriakopoulos C et al., 2021 [20]. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.

SR, in denen kein OS Vorteil gezeigt wurde

- Lin WT et al., 2021 [22]. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
 - Es wurden die gleichen Studien eingeschlossen wie bei Ghosn et al. Für die 28 Tage OS Rate wurde statt des RR das OR berechnet.
- Snow TAC et al., 2021 [32]. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials.
 - Es wurden die gleichen Studien eingeschlossen wie bei Ghosn et al. Für die 28 Tage OS Rate wurde statt des RR das OR berechnet.
- Tleyjeh IM et al., 2021 [35]. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update.
 - Es wurde eine Studie weniger eingeschlossen als bei Ghosn et al. Statistisch signifikante Vorteile für incidence of mechanical ventilation und 28-30 days composite of poor outcome
- Kow CS et al., 2021 [18]. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials.
 - RECOVERY nicht eingeschlossen
- Gupta S et al., 2022 [14]. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
 - Nur Patient*innen mit Pneumonie
 - 6 RTC eingeschlossen. Statistisch signifikanter Vorteil bei mechanical ventilation/death at 28 days
- Chen et al., 2021 [8]. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19).
 - Alter SR, nur 3 RCT enthalten
- Juul S et al., 2021 [16]. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)
 - Älterer SR, nur 6 RCT enthalten

3.2 Systematische Reviews

Tu J et al., 2022 [36].

Effects of different corticosteroid therapy on severe COVID-19 patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

Our meta-analysis aimed to evaluate the safety and efficacy in severe COVID-19 patients to provide a high level of evidence for clinical decisionmaking in treating severe COVID-19 patients

Methodik

Population:

- age>18 years

- hospitalized patients diagnosed with COVID-19

Intervention:

- corticosteroids

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- The primary outcomes of this study included mortality and adverse events. The secondary outcomes included the need for invasive mechanical ventilation (for patients not intubated at inclusion) and secondary infections.

Recherche/Suchzeitraum:

- An extensive search was conducted from December 2019 to 15 July 2021, in PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wan Fang Data

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 articles were included

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of included randomized clinical trials.

Study	Country	Patients, total n	Male sex n(%)	Age, years	Intervention	Control
Corral-Gudino L, et al	Spain	64(35vs 29)	23(66) vs 16(55)	73 (11) vs 66 (12)	MP 40 mg bid for 3 Days and then 20 mg bid for 3 more days	Standard of care
Dequin PF, et al	France	149(76vs 73)	54 (71.1) vs 50 (68.5)	63.1(51.5–70.8) vs 66.3 (53.5–72.7)	“continuous intravenous infusion of hydrocortisone at an initial dose of 200 mg/d until day 7 and then decreased to 100 mg/d for 4 days and 50 mg/d for 3 days, for a total of 14 days”	Placebo (saline)
Edalatfard M., et al	Iranian	62(34 vs 28)	24 (70.6%) vs 15 (53 · 5%)	55.8 (16.35) vs 61.7 (16.62)	Standard care with methylprednisolone pulse (intravenous injection, 250 mg/day for 3 days)	Standard care alone
Jamaati H, et al	Iran	50(25 vs 25)	18 (72%) vs 18 (72%)	62(14.07) vs 62 (10.37)	Intravenous dexamethasone at a dose of 20 mg/day from day 1–5 and then at 10 mg/day from day 6–10	Not receive dexamethasone treatment
Jeronimo CMP., et al	Brazil	393(194 vs 199)	126 (64.9) vs 128 (64.3)	54(15) vs 57 (15)	Intravenous sodium succinate Methylprednisolone (0.5 mg/kg) twice daily for 5 days	Placebo (saline solution) twice daily for 5 days
RECOVERY	United Kingdom	6425 (2104 vs 4321)	1338 (64) vs 2749 (64)	66.9(15.4) vs 65.8(15)	The usual standard of care plus oral or intravenous dexamethasone (at a dose of 6 mg once daily) for up to 10 days (or until hospital discharge if sooner)	The usual standard of care alone



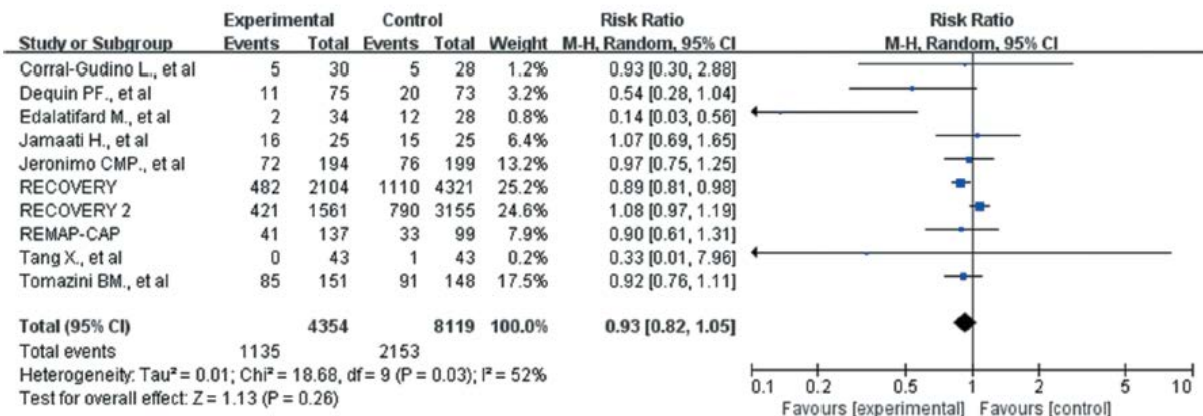
RECOVERY2	United Kingdom	4716 (1561 vs 3155)	960(61.5) vs 1974 (62.6)	65.2(15.2) vs 65.4 (15.4)	Patients received hydroxychloroquine sulfate in a loading dose of four tablets (total dose, 800 mg) at baseline and at 6 hours, which was followed by two tablets (total dose, 400 mg) starting at 12 hours after the initial dose and then every 12 hours for the next 9 days or until discharge	Usual care
REMAP-CAP	Australia, Canada et al	238(137 vs 101)	98 (71.5) vs 72 (71.3)	60.4 (11.6) vs 59.9 (14.6)	A fixed dose of intravenous hydrocortisone, 50 mg, every 6 hours for 7 days.	No hydrocortisone
Tang X, et al	China	86(43 vs 43)	21 (48.8) vs 20 (46.5)	57(13.33) vs 55(20)	1 mg/kg per day of methylprednisolone (produced by Pfizer Manufacturing Belgium NV) dissolved in 100 mL 0.9% normal saline was administered intravenously for 7 days	100 mL 0.9% normal saline
Tomazini BM, et al	Brazil	299(151 vs 148)	90 (59.6) vs 97 (65.6)	60.1 (15.8) vs 62.7 (13.1)	Dexamethasone 20 mg intravenously once daily for 5 days, followed by 10 mg intravenously once daily for additional 5 days or until ICU discharge, whichever occurred first, plus standard care.	Standard care only

Qualität der Studien:

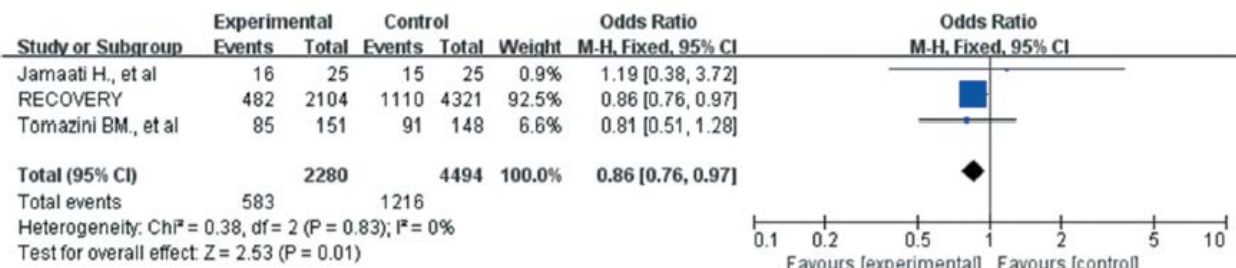
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Corral-Gudino L, et al	+	+	-	-	?	+	+
Dequin PF, et al	+	+	+	+	+	+	+
Edalatfard M, et al	+	+	-	?	+	+	+
Jamaati H, et al	+	+	?	?	?	+	+
Jeronimo CMP, et al	+	+	?	+	+	+	+
RECOVERY	+	+	-	-	+	+	+
RECOVERY 2	+	+	-	+	+	+	+
REMAP-CAP	+	+	-	+	+	+	+
Tang X, et al	+	+	+	-	+	+	+
Tomazini BM, et al	+	+	-	+	+	+	+

Studienergebnisse:

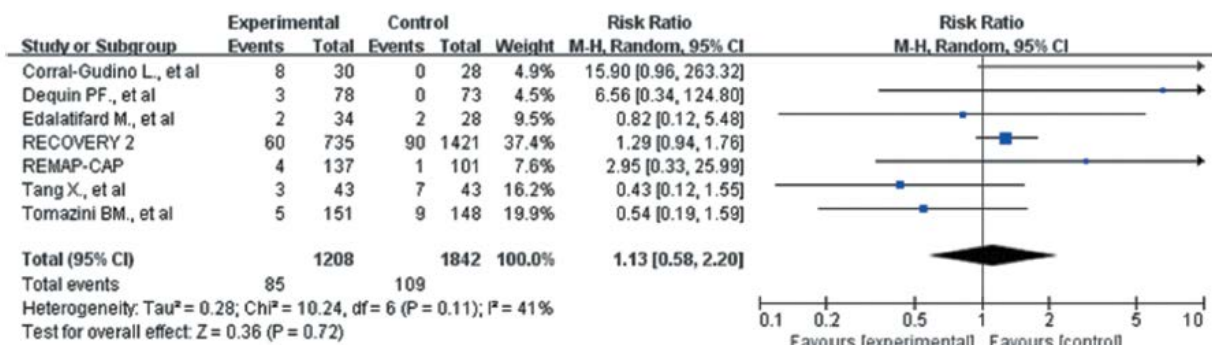
- All cause mortality



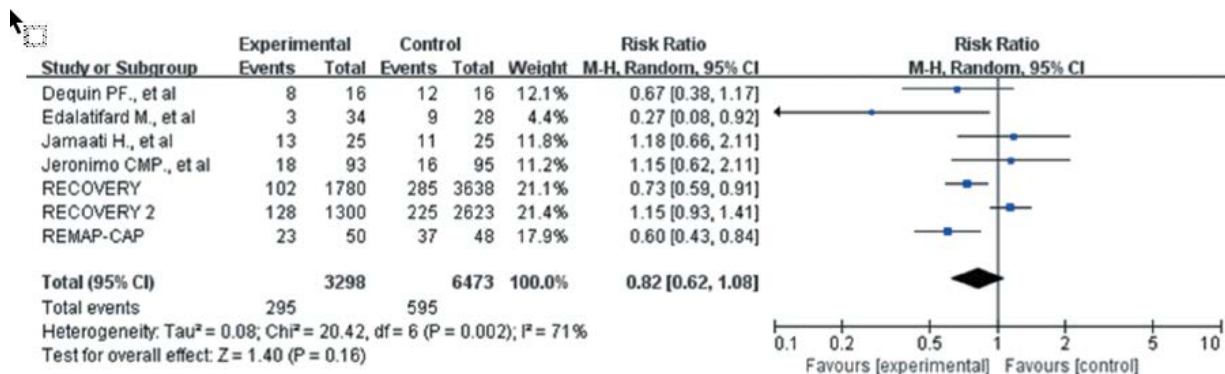
- mortality in the subgroups of patients treated with dexamethasone



- Adverse Events



- invasive mechanical ventilation



Anmerkung/Fazit der Autoren

In this study, a meta-analysis of 10 randomized clinical trials with a total of 12,473 severe COVID-19 patients showed corticosteroids treatment did not significantly reduce mortality. However, the subgroup analysis found the survival benefit was observed in both patients treated with a low dosage of corticosteroids and patients treated with dexamethasone. No increased risk of the need for mechanical ventilation, adverse events, or secondary infections were found. However, due to the great heterogeneity between trials, clear conclusions remain a challenge.

The effect of corticosteroids on patient survival highly depended on the selection of the right dosage and type and in a specific subgroup of patients [27]. Pasin et al. [29] found a reduction in mortality was observed in the subgroup of patients who required mechanical ventilation. It was recommended that severe patients could consider corticosteroids therapy. In our meta-analysis, the survival benefit of corticosteroid therapy was not observed in the subgroup of patients requiring mechanical ventilation.

Subgroup analyses of different dosages and types of corticosteroids were performed in our meta-analysis. The survival benefit was observed in a low dosage of corticosteroids but not in high-dose corticosteroids. Similar to Ma et al.'s findings [27]. 8 studies used low-dose corticosteroids (25–150 mg/d, methylprednisolone) and 2 studies used high-dose corticosteroids (>150 mg/d, methylprednisolone) [30].

The survival benefit was also observed in treatment with dexamethasone. In our study, the main types of corticosteroids were hydrocortisone, dexamethasone, and solone. No difference in mortality was found in the subgroups of hydrocortisone and methylprednisolone. A retrospective quasi-experimental study showed that dexamethasone is more effective in improving the PO₂/FiO₂ ratio of COVID-19 patients than methylprednisolone [32]. Another study also provided evidence that dexamethasone and betamethasone are effective for COVID-19 treatment because of their potential to inhibit the proteolytic activity of Mpro (a cysteine protease that plays a vital role in polyprotein processing and virus maturation) by comparing molecular docking studies of six corticosteroids (cortisone, hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone, betamethasone, and dexamethasone) and two repurposed drugs (darunavir and lopinavir) [33–36]. However, these survival benefits depended largely on the RECOVERY trial [11], which consisted of approximately 83.5% and 94.8% of the total number of patients in the analysis. If the RECOVERY trial excluded [11], these survival benefits were absent, more RCTs are needed in the future to draw definite conclusions.

The safety of corticosteroids in COVID-19 still is debated. Corticosteroid therapy attenuates the immune response, which increased the chance of infection and other adverse events [37]. In our study, seven studies reported the incidence rate of adverse events in COVID-19 patients (corticosteroid:7.0% vs control:5.9%) [10,18–21,23,24]. Four studies reported the incidence rate of nosocomial infections (corticosteroid:22.8% vs control:26.7%) [10,19–21]. There was no difference in the rates of adverse events and nosocomial infections between the corticosteroids group and the control group. One of 7 studies (GLUCOCOVID) showed that hyperglycemia (>180 mg/dl) was more frequent in the corticosteroid group in the ICU, with a significant difference [21]. Tomazini et al. [20] also reported unspecified hyperglycemia. Except for hyperglycemia, the incidence of adverse events was similar in either group. Similarly, a systematic review including peer-reviewed studies of any design reported that hyperglycemia was the most common adverse effect [38]. Therefore, when corticosteroids are used in clinical treatment, we need to pay more attention to blood sugar levels.

Kommentare zum Review

SR mit vergleichbarer Methodik und vergleichbaren Ergebnissen

- Li H et al., 2021 [21]. Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis of prospective studies.
- Sterne JAC et al., 2020 [33]. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.
- Abeldano Zuniga RA et al., 2021 [1]. Clinical effectiveness of drugs in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.
- Boppana TK et al., 2021 [6]. Steroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
- Juul S et al., 2021 [16]. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)

Ngamprasertchai T et al., 2022 [26].

Efficacy and Safety of Immunomodulators in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

Fragestellung

We conducted a systematic review and network meta-analysis to rank immunomodulators in the treatment of COVID-19 according to their efficacy and safety.

Methodik

Population:

- adults aged ≥ 18 years who were hospitalized with COVID-19 infection and hyperinflammatory responses.

Intervention:

- corticosteroids, IL-6 inhibitors, IL-1 inhibitors, kinase inhibitors, immunomodulators
- Immunomodulators were classified by group as follows: IL antagonists, anakinra (ANA), sarilumab (SAR), and tocilizumab (TOC); corticosteroids, dexamethasone (DEX), hydrocortisone (HYD), and methylprednisolone (MET); and JAK inhibitors, baricitinib (BAR), ruxolitinib (RUX), and tofacitinib (TOF).

Komparator:

- placebo or standard of care (SOC)

Endpunkte:

- mortality rate, incidence of IMV, or risk of superimposed infection

Recherche/Suchzeitraum:

- We identified potential studies from MEDLINE via PubMed, SCOPUS, and clinical trial registries as well as the reference lists of selected studies published up to June 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias 2.0 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies were included in the quantitative analysis. Ten treatments were analyzed: ANA, SAR, TOC, DEX, HYD, MET, BAR, RUX, TOF, and SOC.
- Corticosteroids were used as the SOC in some trials examining other treatments. The overall statistical heterogeneity was low according to the baseline severity ($I^2 = 0.0\text{--}10.0\%$; Figs. S1–3 in the supplementary material).

Charakteristika der Population:

Study	N	Intervention	Timing of intervention ^b (days)	Comparator	Severity ^c
Corticosteroids vs. SOC ($n = 11$)					
P. Horby [6], 2021 (Recovery)	6425	DEX (6 mg/day)	8.0 (5.0–13.0)	SOC	Mixed
H. Jamaati [35], 2021	50	DEX (10–20 mg/day) ^e	N/A	SOC	Mild to moderate
B. M. Tomazini [36], 2020 (CoDEX)	299	DEX (10–20 mg/day) ^e	9.0 (7.0–11.0)	SOC	Moderate to severe
J. Villar [37], 2020 (Dexa-COVID19 network)	200	DEX (10–20 mg/day) ^e	N/A	SOC	Moderate to severe
D. C. Angus [38], 2020 (The REMAP-CAP COVID-19)	384	HYD	1.2 (0.8–2.6) ⁱ Since hospital admission	SOC	Severe
P. F. Dequin [39], 2020 (CAPE COVID trial group)	149	HYD (50–200 mg/day) ^f	9.0 (7.0–11.5)	SOC	Critically ill
M. W. Petersen [40], 2020 (COVID STEROID)	30	HYD (200 mg/day)	4.0 (1.0–7.0) Since hospital admission	SOC	Severe
L. Corral-Gudino [41], 2021 (Glucocovid)	64	MET	12.0 $\pm$ 5.0	SOC	Moderate to severe

M. Edalatifard [42], 2020	72	MET (250 mg/day)	24–48 h after hospitalization	SOC	Severe
C. M. P. Jeronimo [24], 2020 (COVID-19; Metcovid)	393	MET (1 MKD)	13.0 (9.0–16.0)	SOC	Moderate to severe
X. Tang [43], 2021	86	MET (1 MKD)	8.0 (6.0–13.0)	SOC	Mixed
IL receptor antagonists vs. SOC ($n = 10$)					
RECOVERY [29], 2021	4116	TOC (8 MKD) 1–2 dose	9.0 (7.0–13.0)	SOC	Mixed
O. Hermine [44], 2021 (CORIMUNO-TOCI)	130	TOC (8 MKD)	10.0 (7.0–13.0)	SOC	Moderate to severe
O. Rosas [45], 2021 (COVACTA)	438	TOC (8 MKD)	11.0 (1.0–49.0)	SOC	Severe
C. Salama [46], 2021 (EMPACTA)	377	1–2 dose	N/A	SOC	Mixed
C. Salvarani [47], 2021 (RCT-TCZ-COVID-19)	126	TOC (8 MKD) 2 doses	7.0 (4.0–11.0)	SOC	Mild ^d
A.S. Soin [48], 2021 (COVINTOC)	179	TOC (6 MKD) 1–2 dose	N/A	SOC	Moderate to severe
J. H. Stone [49], 2020 (BACC bay)	242	TOC (8 MKD) Single dose	9.0 (6.0–13.0)	SOC	Mixed
V. C. Veiga [50], 2021	129	TOC (8 MKD) Single dose	10.0 $\pm$ 3.1	SOC	Severe to critical
F. X. Lescure [26], 2021	416	SAR (200–400 mg daily) 1–2 dose A second dose 8–24 h after first dose	SAR 200 mg 5.0 (2.0–10.0) SAR 400 mg 4.0 (2.0–9.0)	SOC	Severe to critical
CORIMUNO-19 collaborative group [51], 2021	114	ANA ^g	10.0 (8.0–13.0)	SOC	Mild to moderate
JAK inhibitors vs. placebo ($n = 3$)					
Y. Cao [52], 2020	41	RUX (5 mg twice a day)	N/A	SOC	Severe
A. C. Kalil [53], 2021	1033	BAR (4 mg/day) (2 mg/day if GFR < 60)	8.0 (5.0–10.0)	SOC	Moderate to severe

P.O. Guimaraes [54], 2021 (STOP-COVID)	289	TOF (10 mg twice daily)	10.0 (7.0–12.0)	SOC	Mixed
Others (<i>n</i> = 2)					
A.C. Gordon [22], 2021 REMAP-CAP	865	TOC (8 mg/kg) 1–2 dose or SAR (400 mg/day) single dose	TOC 1.2 (0.8–2.8) SAR 1.4 (0.9–2.8) Since hospital admission	SOC	Critically ill
K. Ranjbar [23], 2021	86	MET (2 mg/kg)	N/A	DEX (6 mg/day) 10 days	Severe

Qualität der Studien:

- The overall quality of the studies was rated as intermediate. Nine (34.6%) of the studies showed good quality which was noted for the randomization process and missing outcome data domains (88.5%). The lowest quality was noted for the deviations from intended interventions domain (50.0%). The study by Jeronimo [24] had a high risk of bias owing to missing outcome data

Studienergebnisse:

Direct Meta-analysis

- corticosteroids
 - The mortality rate among hospitalized patients was reduced by approximately 10.0% by treatment with corticosteroids (pooled RR 0.90; 95% CI 0.83–0.97; $p < 0.01$) compared to SOC (Figs. S5–6). Corticosteroids decreased the incidence of IMV versus placebo, albeit without statistical significance
- IL antagonists
 - Although IL antagonists did not greatly reduce mortality rates, patients who received these immunomodulators had a significantly lower incidence of IMV versus SOC (pooled RR 0.79; 95% CI 0.70–0.89; $p < 0.01$). The risk of superimposed infection was not significantly reduced by IL antagonists
- JAK Inhibitors
 - A nearly 40% reduction in the mortality rate was observed among patients treated with JAK inhibitors (pooled RR 0.61; 95% CI 0.38–0.95; Fig. S23). Patients treated with JAK inhibitors had a lower risk of superimposed infection than those treated with SOC without statistical significance

Network Meta-analysis

- Mortality Rate and Incidence of IMV
 - Mortality rate data from 26 studies ($N = 16,733$) consisting of 11 direct comparisons among 10 treatments were pooled. Data from 18 studies ($N = 15,130$) using direct comparisons among nine treatments were pooled for the incidence of IMV.
 - Overall, immunomodulators displayed better efficacy than SOC. Namely, DEX and TOC were linked to significantly lower mortality rates than SOC with pooled RRs of 0.91 (95% CI 0.84–0.99) and 0.88 (95% CI 0.82–0.96), respectively. Patients who received SAR, BAR,

or TOC exhibited a lower incidence of IMV than those treated with SOC with pooled RRs of 0.38 (95% CI 0.18–0.79), 0.68 (95% CI 0.46–0.93), and 0.78 (95% CI 0.70–0.87), respectively

- o The relative treatment efficacy among corticosteroids demonstrated that HYD most strongly reduced the mortality rate reduction and incidence of IMV. MET tended to increase the mortality rate and incidence of IMV compared with the findings for HYD
- o SAR was the most effective IL antagonist in terms of mortality and the incidence of IMV reduction. ANA had relatively worse efficacy than other the IL antagonists. Among JAK inhibitors, RUX had relatively better efficacy than the other treatments
- o The highest probability of efficacy regarding the mortality rate as indicated by the highest SUCRA was identified for RUX, followed by TOF and BAR, whereas SAR had the greatest efficacy in terms of the incidence of IMV, followed by RUX and BAR

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found in our systematic review that immunomodulators played a major role in the treatment of inflammatory responses associated with COVID-19. In comparison to SOC, immunomodulators reduced the mortality rate and incidence of IMV in RCTs of patients with mostly moderate-to-severe COVID-19.

Previous studies reported the efficacy of corticosteroids in the treatment of COVID-19. These drugs have emerged as the SOC for severe or critical COVID-19 on the basis of the results of the RECOVERY trial. Studies of IL antagonists or JAK inhibitors used corticosteroids as the SOC in some participants in the controlled arm. We were able to explore this effect using the results of treatment ranking based on the SUCRA score. Therefore, the ranking of ANA and TOF regarding the incidence of IMV should be interpreted with caution.

HYD and DEX tended to reduce the risks of mortality and IMV. However, we recorded higher rates of IMV and superimposed infection in patients with COVID-19 who received MET. Nevertheless, when we weigh the benefits and risks of MET, we strongly discourage its use regardless of the dose or regimen in clinical practice and further clinical studies. Although HYD was more effective than DEX in our network meta-analysis, a large-scale RCT following the protocol of the RECOVERY trial should be performed.

We observed little benefit of IL antagonists, contradicting the results of prior meta-analyses [15, 20] because we included a large-scale phase 3 RCT of SAR that reported a negative result [26]. IL antagonists significantly decreased the mortality rate and the incidence of IMV, primarily based on the effect of TOC, as reported previously [15, 16, 18]. Our network meta-analysis revealed that IL-6 antagonists (TOC or SAR) were superior to IL-1 antagonists in terms of mortality and IMV risk. We anticipate that IL-6 plays a greater role than IL-1 in the hyperinflammatory phase. In addition, IL-6 levels predict the possibility of IMV.

The efficacy of JAK inhibitors in our study was notable, particularly in terms of mortality. JAK inhibitors mitigate STAT3 hyperactivity, thereby improving immune dysregulation in severe COVID-19 [11]. In terms of the incidence of IMV, JAK inhibitors were inferior to other immunomodulators. Our findings were consistent with those of a previous meta-analysis [25]. Among JAK inhibitors, RUX was more beneficial than BAR concerning both mortality and IMV, but large-scale clinical trials are needed, as well as data for TOF. Considering the risk of superimposed infection, JAK inhibitors were superior to other treatments in all aspects. The risk–benefit ratio should be balanced for all immunomodulators.

Kommentare zum Review

Weitere Netzwerkmetaanalysen mit überwiegend in Deutschland derzeit nicht zugelassenen Arzneimitteln:

- Zhang C et al., 2021 [41]. Efficacy of COVID-19 Treatments: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.
 - In this systematic review and NMA, we provided a detailed summary of trial characteristics of published RCTs for confirmed COVID-19 patients up to August 19, 2021 and reported effectiveness of treatments at both the drug and class levels in terms of mortality, mechanical ventilation, hospital discharge and viral clearance. Compared with SOC, imatinib, intravenous immunoglobulin and tocilizumab were shown to reduce the risk of mortality; baricitinib plus remdesivir, colchicine, dexamethasone, recombinant human G-CSF and tocilizumab resulted in fewer events of mechanical ventilation; tofacitinib, sarilumab, remdesivir, tocilizumab and baricitinib plus remdesivir demonstrated their effectiveness with significantly higher 14-day hospital discharge rates.
 - At the class level of treatments, antineoplastic agents including bamlanivimab, imatinib and INM005 could reduce mortality; immunostimulants containing interferon beta and recombinant human G-CSF showed clinical benefit over SOC in reducing mechanical ventilation; immunosuppressants consisting of canakinumab, sarilumab, tocilizumab and tofacitinib led to higher hospital discharge rates around 14 days, and the use of anthelmintics (ivermectin), anthelmintics plus antibacterials for systemic use (ivermectin plus doxycycline), endocrine therapy (progestins) increased the rate of viral clearance on day 7. For other classes and outcomes, we observed no significant difference from SOC.
- Siemieniuk RA et al., 2020 [30]. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis.
 - Corticosteroids probably reduce the risk of death and mechanical ventilation and probably increase ventilator-free days. The evidence for corticosteroids comes primarily from patients who are hypoxic and admitted to hospital. Whether corticosteroids have any important effect on patients with non-severe disease remains uncertain.
 - Interleukin-6 inhibitors are likely to have some benefits, although the evidence regarding their impact on mortality remains of low certainty. Other meta-analyses using fixed effects (that is, they do not consider between-trial heterogeneity) found a significant mortality reduction.105 223 Interleukin-6 inhibitors probably reduce risk of mechanical ventilation and may reduce duration of hospitalisation. The evidence for interleukin-6 inhibitors comes primarily from patients who are admitted to hospital and are hypoxic. The use (or not) of corticosteroids, and baseline C reactive protein levels did not appear to modify their effects, however data available for subgroup analyses was limited.
 - Whether or not remdesivir has any effect on mortality remains uncertain. If one believes the subgroup effect previously reported, remdesivir may reduce or have no effect mortality in patients with less severe disease and may increase or have no effect on mortality in patients with critical illness. The subgroup effect however has only moderate credibility and whether or not remdesivir reduces or increases mortality in any subgroup is uncertain. Remdesivir may reduce risk of mechanical ventilation.
 - Evidence from our analyses suggests that colchicine may reduce mortality, mechanical ventilation, and duration of hospitalisation
 - Two trials examined the effect of JAK inhibitors and appear to show promising results. JAK inhibitors may reduce mortality, mechanical ventilation, and duration of

hospitalisation. They probably reduce the duration of mechanical ventilation. Further trials are needed to confirm these promising effects.

- Full dose anticoagulation did not appear to show any important effect. A separate meta-analysis of four trials that examined full dose anticoagulation versus prophylactic dose anticoagulation appeared to show a reduction in mortality in patients with severe but not critical illness⁴³; but these trials are not yet published in full and the data available is insufficient to judge whether or not it is a credible subgroup effect.
- Several interventions do not appear to have important impact on any patient-important outcomes, including angiotensin-converting enzyme inhibitors, azithromycin, hydroxychloroquine, interferon-beta, lopinavir-ritonavir, vitamin C, and vitamin D. For other interventions, there remains substantial uncertainty.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2021 [12].

S3-Leitlinie: Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 28.02.2022

Zielsetzung/Fragestellung

Management stationäre Therapie von Patienten mit COVID-19.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

- GRADE Methodik

Sonstige methodische Hinweise

Für diese Version der Leitlinie (Februar 2022) wurden zu den Themen Medikamentöse Therapie, Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation und Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz systematische Recherchen durchgeführt. Übernommen wurden Empfehlungen zur medikamentösen ambulanten Therapie von der Leitlinie der DEGAM im Sinne einer Leitlinienadaptation (1). Neu erstellt wurden Evidenzsynthesen zu Nirmatrelvir/Ritonavir. Zu allen diesen Themen wurden Empfehlungen bestätigt, modifiziert oder neu abgestimmt. Die restlichen Empfehlungen wurden ebenfalls bestätigt. Die einzelnen Hintergrundtexte wurden aktualisiert. Änderungen zur Vorversion sind in roter Schriftfarbe.

Empfehlungen

3.3. Spezifische medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Therapie von COVID-19 gibt es antivirale und immunmodulatorische Ansätze, die sich jeweils in den frühen- oder späteren Krankheitsphasen bewährt haben. Diese aktualisierte Version der Leitlinie bezieht erstmalig auch ambulante Therapien mit ein (vgl. auch S2e-Leitlinie der DEGAM (1)), welche durch die Verfügbarkeit von wirksamen antiviralen Therapeutika, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, stark an Bedeutung gewonnen haben. Die Frühphase bezieht sich auf die ersten Tage nach dem Auftreten von Symptomen und erstreckt sich je nach Evidenzgrundlage bis zu einem Zeitraum von 5 bis 7 Tage nach Symptombeginn. Naturgemäß können Patienten aus unterschiedlichen Gründen bereits in der Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert sein, sodass eine strikte Unterteilung von ambulanten stationären Patienten in Bezug auf die Frühphase bei der Evidenzbewertung im Sinne der klinischen Praktikabilität weitgehend vermieden wurde.

Im Folgenden sind Therapien aufgeführt, die in einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign untersucht und Studienergebnisse peer-reviewed veröffentlicht worden sind. Es wird darauf verwiesen, dass einige der empfohlenen Arzneimittel (noch) nicht zur Anwendung in der COVID-19 Therapie zugelassen sind (Off-Label Use). Neue, bislang nicht für COVID-19 oder andere Indikationen zugelassene Arzneimittel, können im Rahmen von Artikel 5 (3) der Verordnung 726/2004 des Europäischen Parlaments und der Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVSV) nach Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) jedoch bereits vor einer Marktzulassung eingesetzt werden.

3.3.1. Zusammenfassende Empfehlungen

In der COVID-19 Frühphase können Patienten ohne Impfschutz mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf antiviral behandelt werden, um dieses Risiko zu reduzieren. Zur Verfügung stehen aktuell SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper (MAK), Remdesivir (≤ 7 d nach Symptombeginn), Nirmatrelvir/Ritonavir (≤ 5 d nach Symptombeginn) und Molnupiravir (≤ 5 d nach Symptombeginn). Falls sich für eine Therapie entschieden wird, erfolgt diese als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von Verfügbarkeit, Kontraindikationen, Hospitalisierungsstatus und individuellem Patientenrisiko. Immunsupprimierte Patienten, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort bzw. humoralen Immunantwort besteht (15), sollten vorzugsweise mit MAK behandelt werden, welche nachweislich gegen die aktuell (02/2022) zirkulierenden Virusvarianten (einschl. Omikron) wirksam sind. Derzeit in Deutschland verfügbar und Omikron-wirksam ist der MAK Sotrovimab. Alle Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf oder schwererem Erkrankungsverlauf sollen Dexamethason erhalten (WHO Skala 5-9). Patienten mit Low-Flow- oder High-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5-6) können zusätzlich mit dem JAK-1 Antagonist Baricitinib behandelt werden. Ein klinischer Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab ist nur bei Patienten mit Sauerstoffbedarf und rasch progredientem Krankheitsverlauf hin zum respiratorischen Versagen (WHO Skala (5)/(6) zu erwarten. Tocilizumab soll unter keinen Umständen zusammen mit JAK-Inhibitoren wie Baricitinib eingesetzt werden. Der Nutzen oder Schaden einer sequentiellen Therapie wurde in klinischen Studien nicht geprüft. Der klinische Nutzen von Remdesivir bei Patienten mit Low-Flow- und High-Flow-Sauerstoff bis hin zur nicht-invasiven Beatmung (WHO Skala 5-6) bleibt auf Grundlage der vorliegenden Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien weiterhin unsicher. Bei Patienten mit invasiver Beatmung (WHO Skala 7-9) soll Remdesivir nicht eingesetzt werden.

Reduktion von Krankenhausaufnahmen oder Tod ARR/RR [95% KI]	COVID-19 Frühphase WHO 2-3 bzw. 4*	(Wegen COVID-19) hospitalisiert ohne O ₂ -Bedarf WHO Skala 4*	Niedrigfluss O ₂ WHO Skala 5	Hochfluss O ₂ NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7-9	Mortalitätsreduktion für empfohlene Zielgruppe ARR/RR [95% KI]
Expertenkonsens	Sotrovimab[#] bei humoraler Immundefizienz²: „sollte“ (schwach) so früh wie möglich					Expertenkonsens
ARR 7,2% → 1,0% (- 6.2) RR 0.14 [0.04,0.48]	Sotrovimab[#] Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz ³ + Risikofaktor „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
ARR 6,4% → 1,8% (- 4.6) RR 0.28 [0.11,0.75]	Remdesivir Symptome ≤ 7 Tage, Kein Impfschutz ³ + Risikofaktor „kann“ (offen)	„Weder für noch gegen“ (Datenlage widersprüchlich)			Remdesivir „soll nicht“ (stark)	-
ARR 6.1% → 0.8% (- 5.3) RR 0.13 [0.07,0.27]	Nirmatrelvir/Ritonavir Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz ³ + Risikofaktor „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
ARR 9,3% → 6,4% (- 2.9) RR 0.69 [0.49,0.96]	Molnupiravir⁵ Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz ³ + Risikofaktor „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
-	Dexamethason „soll nicht“ (stark)		Dexamethason „soll“ (stark)			ARR 31.6% → 27.2% (- 4.4) RR 0.86 [0.76,0.97]
Nicht kombinieren	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		+ Baricitinib „sollte“ (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)	ARR 11,5% → 6,8% (- 4.7) RR 0.59 [0.45,0.78]
	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)			oder + Tocilizumab Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib! „sollte“ (schwach)	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)	ARR 30.2 % → 26.6% (- 3.6) RR 0.88 [0.81,0.96] ¹

* Patienten können bereits in der COVID-19 Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2 Infektion hospitalisiert sein. Die in Studien geprüfte WHO 4 Population hatte zum Zeitpunkt der Studie Symptome von über 7 Tagen.
¹ Die Wirksamkeit von MAK ist variantenabhängig. Sotrovimab ist gegen die derzeit zirkulierende Omikron-Variante wirksam (1).
² Für Grunderkrankungen und/oder Therapien, die mit einer relevanten Beeinträchtigung der Impfantwort bzw. humoralen Immunantwort einhergehen siehe [RKI Bulletin 03/2022 \(1\)](#).
³ Bei immunkompetenten Personen kann aktuell spätestens nach erfolgter Grundimmunisierung und Boosterimpfung von einem ausreichenden Impfschutz ausgegangen werden.
⁴ Wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind.
⁵ Die Angaben für Tocilizumab beziehen sich auf die untersuchte Gesamtgruppe mit mehrheitlich fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Eine Subgruppenanalyse wurde aus methodischen Gründen (unzureichende Differenzierbarkeit) nicht durchgeführt.

Abbildung 1: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere.

3.3.2. Antivirale Therapieansätze

3.3.2.1. Monoklonale Antikörper

3.3.2.2. Sotrovimab

EMPFEHLUNG 1	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	a) Sotrovimab kann bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, in der Frühphase der Erkrankung (≤ 5 Tage nach Symptombeginn) eingesetzt werden.
	Empfehlung (EK), neu 02/2022
EK	b) Immunsupprimierte Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort zu erwarten ist, sollten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn mit Sotrovimab behandelt werden (Expertenkonsens).
<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase Hospitalisierung/Tod: moderat ⊕⊕⊕⊖ 28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Gupta A et al. N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Self WH et al. Lancet Infect Dis. 2021 Dec 23;S1473-3099(21)00751-9. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00751-9.
	Starker Konsens

3.3.2.3. Remdesivir

EMPFEHLUNG 2	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	a) Remdesivir kann bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, in der Frühphase (≤ 7 Tage nach Symptombeginn) eingesetzt werden.
	Ergänzende Empfehlung (EK), neu 02/2022
EK	b) Immunsupprimierte Patienten mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, können mit Remdesivir behandelt werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist (Expertenkonsens).
	Evidenzbasiertes Statement, modifiziert 02/2022
	c) Es kann keine Empfehlung für oder gegen Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-Sauerstofftherapie abgegeben werden.
	Evidenzbasierte Empfehlung bestätigt 02/2022
Empfehlungsgrad: A ⇓⇓	d) Remdesivir soll nicht bei COVID-19-Patienten mit invasiver Beatmung eingesetzt werden.

Qualität der Evidenz: Frühphase Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖ Fortgeschrittene Erkrankung (stationär) 28-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung (Invasive Beatmung): Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Gottlieb R.L. et al. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846 Ansems K. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug ;8(8):CD014962.doi: 10.1002/14651858.CD014962 Ader F et al. Lancet Infect Dis. 2022 Feb;22(2):209-221. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0 Ali K et al. CMAJ. 2022 Jan 19;cmaj.211698. doi: 10.1503/cmaj.211698
	a-d) Starker Konsens

3.3.2.4. Nirmatrelvir/Ritonavir

EMPFEHLUNG 3	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Nirmatrelvir/Ritonavir kann bei erwachsenen Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Hinweis: Aufgrund des hohen Wechselwirkungspotentials müssen relevante Interaktionen mit bestehender Medikation zwingend vor Therapiebeginn überprüft werden.
Qualität der Evidenz: Frühphase 28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Hammond J et al. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542

Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	
	Starker Konsens

3.3.2.5. Molnupiravir

EMPFEHLUNG 4	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Eine Aufklärung über die Teratogenität und potenzielle Mutagenität von Molnupiravir ist obligat.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase 29-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Hospitalisierung/Tod bis Tag 29: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Bernal AJ et al. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044 Caraco J et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100043 Fischer WA et al. Sci Transl Med. 2022 Jan 19;14(628):eabl7430. doi: 10.1126/scitranslmed.abl7430 Khoo SH et al. J Antimicrob Chemother. 2021 Nov 12;76(12):3286-3295. doi: 10.1093/jac/dkab318 Arribas JR et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100044
	Starker Konsens

3.3.3. Immunmodulatorische Therapieansätze

3.3.3.1 Kortikosteroide

EMPFEHLUNG 5	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 02/2022
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patienten mit COVID-19 und Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung soll eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. Die Therapie sollte mit 6 mg Dexamethason p.o. oder i.v. über zehn Tage erfolgen.
A ↓↓	Bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankung ohne Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe soll keine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen
<u>Qualität der Evidenz:</u> 30-Tage Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Horby P. et al. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436 Tomazini BM et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021 Edalatfard M et al. Eur Respir J. 2020 Dec 24;56(6):2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020 Dequin PF et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761 Jeronimo CMP et al. Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):e373-e381. doi: 10.1093/cid/ciaa1177 Angus DC et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1317-1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022 Wagner C et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 16;8(8):CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963
	Starker Konsens



3.3.3.2 Baricitinib

EMPFEHLUNG 6	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 02/2022
Empfehlungsgrad: B ↑	Baricitinib sollte bei Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-/High-Flow--Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung unter Beachtung der Kontraindikationen eingesetzt werden.
A ↓↓	Baricitinib soll nicht als Kombinationstherapie mit Tocilizumab eingesetzt werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28-Tage-Sterblichkeit: hoch ⊕⊕⊕⊕ 60-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung/Tod: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse (alle Grade und SAE): hoch ⊕⊕⊕⊕	<u>Literatur:</u> Kalil A et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11 Marconi VC. Et al. Lancet Respir Med. 2021 Aug 31;S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3 Ely EW. Lancet Respir Med. 2022 Feb 3;S2213-2600(22)00006-6. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6 <u>Andere JAK-I:</u> Guimarães PO et al. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):406-415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643. Epub 2021 Jun 16
Spezielle AE (Sekundärinfektion): niedrig ⊕⊕⊖⊖	Cao Y et al. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):137-146.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019. Epub 2020 May 26
	Starker Konsens

3.3.3.3 Tocilizumab (TCZ)

EMPFEHLUNG 7	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 02/2022
Empfehlungsgrad: B ↑	Tocilizumab sollte bei COVID-19-Patienten mit progredient schwerer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
B ↓	Tocilizumab sollte nicht eingesetzt werden bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung.
A ↓↓	Tocilizumab soll nicht als Kombinationstherapie mit JAK-Inhibitoren angewendet werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28 Tage Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Vermeidung der Zunahme der Krankheitsschwere (Progress zu notwendiger Invasiver Beatmung): moderat ⊕⊕⊕⊖ Schwere unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Abani O et al. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0 Gordon AC et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433 Rosas IO et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 Ghosn L et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 18;3(3):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881
	Starker Konsens

3.3.3.4 Anakinra

STATEMENT	Evidenzbasiertes Statement, aktualisiert 02/2022
	Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 kann weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Anakinra gegeben werden.
Qualität der Evidenz: 28-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Tharaux, P. et al. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7. Epub 2021 Jan 22. Declercq J et al. Lancet Respir Med. 2021 Dec;9(12):1427-1438. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00377-5.
Progression (Invasive Beatmung oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖	Kharazmi et al. Immun Inflamm Dis. 2022 Feb; 10(2): 201–208. doi: 10.1002/iid3.563 Kyriazopoulou et al. Nat Med. 2021 Oct;27(10):1752-1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z.
	Starker Konsens

3.3.4. Nicht empfohlene Medikamente

MEDIKAMENTÖSE INTERVENTION	Empfehlung bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19	Mortalitätsreduktion absolut und Relatives Risiko (CI 95%)	Quality of evidence (bzgl. Mortalität)
Rekonvaleszentenplasma	Soll nicht	23,7% → 23,3% RR 0.98 (0.92 – 1.05)	High
Ivermectin	Soll nicht	9,6% → 5,8% RR 0.6 (0,14 – 2.51)	Very low
Vit D	Soll nicht	Not pooled/MA (heterogeneity)	k.A. (wenige pat-relevante Endpunkte untersucht)
Azithromycin	Soll nicht	22,3% → 21,9% RR 0.98 (0.9 – 1.06)	High
Colchicin	Soll nicht	20,7% → 20,7% RR 1 (0.93 – 1.08)	Moderate

Zusätzliche Informationen aus DEGAM, 2022 [11]. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte

Pharmakologische Therapie

8.1 Budesonid-Inhalation als Therapie

8.1.1 Empfehlung

Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion und Risiko für einen schweren Verlauf kann eine Budesonid-Inhalation: 2 x 800 µg/d für 7-14 Tage zur Senkung dieses Risikos angeboten werden (Off-label-Therapie).

Abstimmung DEGAM: 7 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Abstimmung: DGI, DGPI, DGIM, DGP, DGIIN, DGRh, DAIG, DGKJ, Patientenvertreterinnen: 4 ja, 5 nein, 1 Enthaltung; 44 % Zustimmung (nicht angenommen)

Qualität der Evidenz	Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Verkürzung der Symptombdauer	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)
Symptomauflösung	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Lebensqualität	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

[1] Ramakrishnan et al., 2021 (STOIC Trial), [2] Yu et al., 2021 (PRINCIPLE Trial), [3] Clemency et al., 2021

8.1.2 Sondervotum

von DGI, DGPI, DGIM, DGP, DGIIN, DGRh, DAIG, DGKJ

Es kann weder eine Empfehlung für noch gegen Budesonid-Inhalation bei Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion abgegeben werden.

Abstimmung: DGI, DGPI, DGIM, DGP, DGIIN, DGRh, DAIG, DGKJ, Patientenvertreterinnen: 9 ja, 0 nein, 0 Enthaltung; 100 % Zustimmung

Abstimmung DEGAM: 0 ja, 7 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Ablehnung

Statement

Sotrovimab als Therapie

8.2.1 Empfehlung

Sotrovimab kann bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn eingesetzt werden.

Abstimmung: 17 ja, 0 nein, 2 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Empfehlungsgrad

0

8.2.2 Empfehlung

Immunsupprimierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort zu erwarten ist, sollten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn mit Sotrovimab behandelt werden.

Abstimmung: 17 ja, 0 nein, 2 Enthaltungen wegen Interessenkonflikt; 100 % Zustimmung

B

Qualität der Evidenz

Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Sauerstofftherapiebedarf	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊕ (moderat)

[4] Gupta A et al., 2021 (COMET-ICE), [5] Kreuzberger N et al., 2021

8.3 Remdesivir als Therapie

8.3 Empfehlung

Remdesivir kann bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, eingesetzt werden. Immunsupprimierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, können mit Remdesivir behandelt werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist.

Beginn der Therapie innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn; die Therapie ist am ehesten in spezialisierten Zentren durchführbar, z. B. in an Kliniken angebundenen Ambulanzen, ggf. Corona-Schwerpunktpraxen oder stationär.*

Abstimmung: 14 ja, 1 nein, 1 Enthaltung wegen Interessenkonflikt; 95 % Zustimmung

Qualität der Evidenz

Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Unerwünschte Ereignisse (alle)	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)

Empfehlungsgrad

0

[6] Gottlieb et al., 2021

*Erläuterung: Da Remdesivir an drei hintereinander folgenden Tagen intravenös (jeweils eine Stunde) verabreicht werden muss, stößt die Anwendung in der hausärztlichen Praxis auf logistische Probleme.

8.4 Fluvoxamin als Therapie

8.4 Statement

Es kann weder für noch gegen den Einsatz von Fluvoxamin eine Empfehlung abgegeben werden. (Off-label-Therapie)

Qualität der Evidenz

Mortalität ⊕⊕⊕⊖ (moderat)

Besuch Notaufnahme und/oder
Krankenhausaufenthalt ⊕⊕⊕⊖ (moderat)

[7] Lenze E et al., 2020, [8] Reis G et al., 2021 (TOGETHER Trial)

8.6 Molnupiravir als Therapie

8.6 Empfehlung

Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden.

Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Eine Aufklärung über die Teratogenität und potenzielle Mutagenität von Molnupiravir ist obligat.

Abstimmung: 14 ja, 3 nein, 2 Enthaltungen wegen Interessenkonflikt; 82 % Zustimmung

Qualität der Evidenz

Mortalität ⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

Hospitalisierung oder Tod ⊕⊕⊕⊖ (sehr niedrig)

Unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊕⊖ (moderat)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊕⊖ (moderat)

Empfehlungsgrad

0

[14] Khoo SH et al., 2021, [15] Fischer II WA et al., 2022, [16] Caraco Y et al., 2021, [17] Bernal AJ et al., 2021

8.8 Azithromycin als Therapie

8.8 Empfehlung

Azithromycin soll im ambulanten Bereich nicht zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz

Mortalität ⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

Hospitalisierung oder Tod ⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

Verbesserung des klinischen Status Tag 14 ⊕⊕⊕⊕ (hoch)

Unerwünschte Wirkungen jeder Schwere ⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

Empfehlungsgrad

A

[24] Popp M et al., Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane Review darin: [25] Omrani AS et al., 2020, [26] Hinks TSC et al., 2021, [27] Johnston C et al., 2021, [28] Oldenburg CE et al., 2021, [29] Principle Trial Collaborative Group, Butler CC et al., 2021

8.9 Ivermectin als Therapie

8.9 Empfehlung

Ivermectin soll im ambulanten Bereich nicht zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz		Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)	A
Verschlechterung klinischer Status	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)	
Virale Clearance an Tag 7	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	

[30] Ahmed S et al., 2021, [31] López-Medina E et al., 2021, [32] Chaccour C et al., 2021, [33] Chachar AZK et al., 2020, [34] Podder CS et al., 2020, [35] Kishoria N et al., 2020, [36] Vallejos J et al., 2021 in: [37] Popp M et al., Ivermectin for preventing and treating COVID-19. 2021 Cochrane Review

8.10 Acetylsalicylsäure als Therapie

8.10 Empfehlung

Acetylsalicylsäure soll im ambulanten Bereich zur Therapie von an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten nicht eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz		Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	A
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	
Jegliches thrombotische Ereignis	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	
Schwere Blutung	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)	

[38] Connors JM et al., 2021

8.11 Colchicin als Therapie

8.11 Statement

Für Colchicin kann im ambulanten Bereich zur Therapie einer COVID-19 Erkrankung keine Empfehlung abgegeben werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz	
Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Behandlungsbezogene unerw. Ereignisse	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)

[39] Mikolajewska A et al, Colchicine for the treatment of COVID-19. Cochrane Review 2021

8.12 Systemische Steroide als Therapie

8.12 Empfehlung

Systemische Steroide sollen nicht zur COVID-19 Therapie im ambulanten Bereich eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Empfehlungsgrad
Expertenkonsens

[40] Wagner C et al., 2021

Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2022 [15]

Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 8.0.0

Zielsetzung/Fragestellung

Develop evidence-based rapid guidelines intended to support patients, clinicians and other health-care professionals in their decisions about treatment and management of patients with COVID-19.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: kein Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline and Embase were searched through March 31, 2021
- Letzte Aktualisierung: March 23, 2022

LoE/GoR

- Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs and the Risk of Bias Instrument for Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)
- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)
- As per GRADE methodology, recommendations are labeled as “strong” or “conditional”. The words “we recommend” indicate strong recommendations and “we suggest” indicate conditional recommendations. Abbildung 1 provides the suggested interpretation of strong and weak recommendations for patients, clinicians, and healthcare policymakers. For recommendations where the comparators are not formally stated, the comparison of interest is implicitly referred to as “not using the intervention”. These recommendations acknowledge the current “knowledge gap” and aim at avoiding premature favorable recommendations for their use and to avoid encouraging the rapid diffusion of potentially ineffective or harmful interventions.

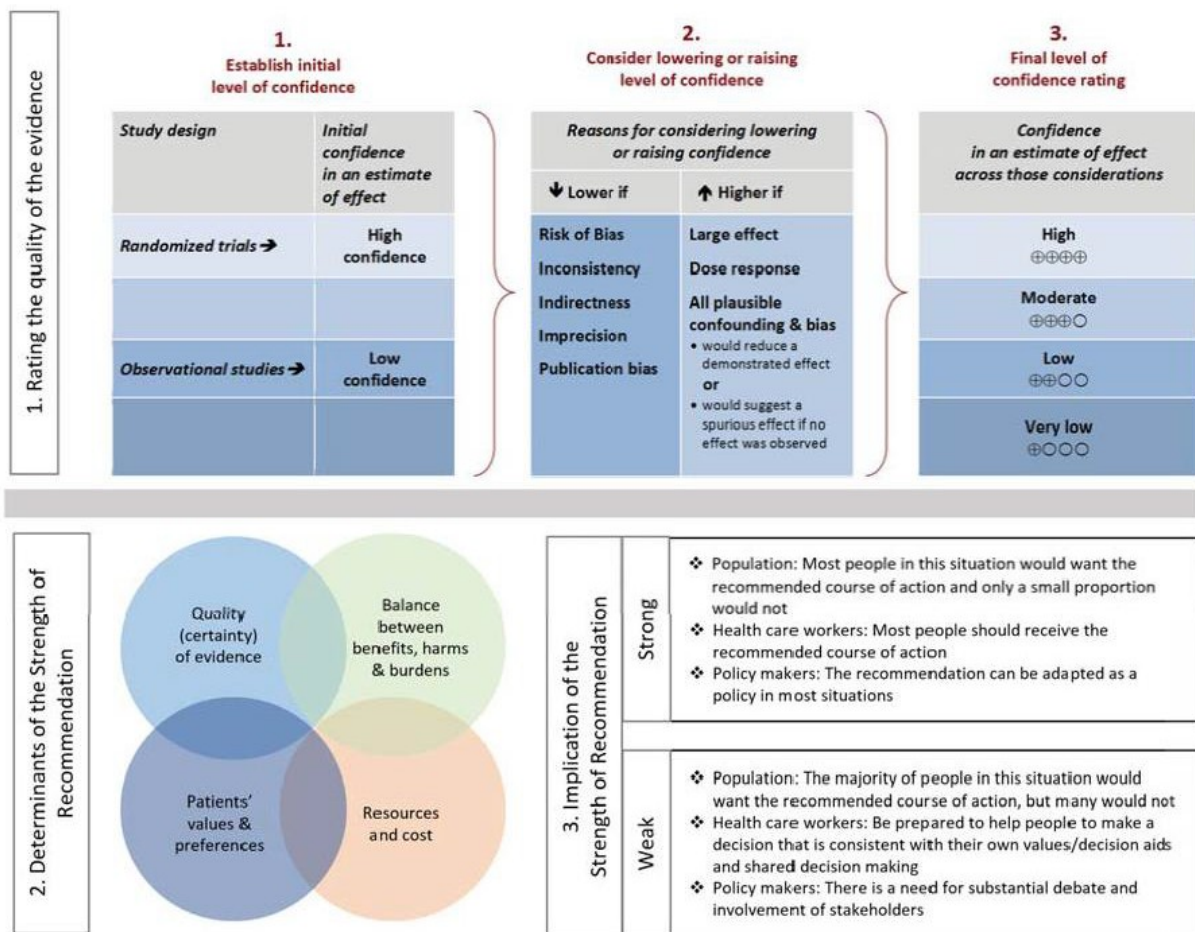


Abbildung 1: Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology (unrestricted use of the figure granted by the U.S. GRADE Network)

Sonstige methodische Hinweise

- In addition, given the need for an urgent response to a major public health crisis, the methodological approach was modified according to the Guidelines International Network/McMaster checklist for the development of rapid recommendations.
- For several interventions, no direct evidence was available other than case reports or mechanistic considerations. The panel either decided to include plausible indirect evidence and make a recommendation (e.g., from studies of SARS-CoV) or to provide a short narrative discussion of the intervention.
- This is a living guideline that will be frequently updated as new data emerges. Updates and changes to the guideline will be posted to the IDSA website.

EMPFEHLUNGEN

Hydroxychloroquine/Chloroquine; Hydroxychloroquine/Chloroquine plus Azithromycin

Section last reviewed and updated 12/23/2020

Last literature search conducted 12/14/2020

- Recommendation 1: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine*. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: Chloroquine is considered to be class equivalent to hydroxychloroquine.
- Recommendation 2: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine* plus azithromycin. (Strong recommendation, Low certainty of evidence)
 - Remark: Chloroquine is considered to be class equivalent to hydroxychloroquine.

Lopinavir/Ritonavir

Section last reviewed and updated 2/16/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 4: In persons exposed to COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against post-exposure prophylaxis with lopinavir/ritonavir. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
- Recommendation 5: Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of lopinavir/ritonavir. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
- Recommendation 6: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of the combination lopinavir/ritonavir. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Glucocorticoids

Section last reviewed and updated 9/25/2020

Last literature search conducted 9/4/2020

- Recommendation 7: Among hospitalized critically ill patients* with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends dexamethasone rather than no dexamethasone. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used. Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg.
- Recommendation 8: Among hospitalized patients with severe**, but non-critical, COVID-19 the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg.
- Recommendation 9: Among hospitalized patients with non-severe*** COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

Inhaled Corticosteroids

Section last reviewed and updated 3/14/2022

Last literature search conducted 2/28/2022

- Recommendation 10 (NEW 3/14/2022): Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19, the IDSA guideline panel suggests against inhaled corticosteroids outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)

Interleukin-6 Inhibitors

Section last reviewed and updated on 9/14/2021

Last literature search conducted 8/31/2021

- Recommendation 11: Among hospitalized adults with progressive severe* or critical** COVID-19 who have elevated markers of systemic inflammation, the IDSA guideline panel suggests tocilizumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Patients, particularly those who respond to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab.
 - In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defined as CRP ≥ 75 mg/L.
- Recommendation 12: When tocilizumab is not available for patients who would otherwise qualify for tocilizumab, the IDSA guideline panel suggests sarilumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)
 - Remark: Patients, particularly those who respond to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of sarilumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline sarilumab.

Convalescent Plasma

Section last reviewed and updated 2/3/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 13: Among patients hospitalized with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against COVID-19 convalescent plasma. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
- Recommendation 14: Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease who have no other treatment options*, the IDSA guideline panel suggests FDA-qualified high-titer COVID-19 convalescent plasma within 8 days of symptom onset rather than no high-titer COVID-19 convalescent plasma. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - In the United States, FDA EUA only authorizes use in patients with immunosuppressive disease or receiving immunosuppressive treatment.
 - Patients, particularly those who are not immunocompromised, who place a low value on the uncertain benefits (reduction in the need for mechanical ventilation, hospitalization, and death) and a high value on avoiding possible adverse events associated with convalescent plasma would reasonably decline convalescent plasma.

Remdesivir

Section last reviewed and updated 2/7/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 15: Among patients (ambulatory or hospitalized) with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests remdesivir initiated within seven days of symptom onset rather than no remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Dosing for remdesivir is 200 mg on day one followed by 100 mg on days two and three. Pediatric dosing is 5 mg/kg on day 1 and 2.5 mg/kg on subsequent days.
 - Options for treatment and management of ambulatory patients include nirmatrelvir/ritonavir, three-day treatment with remdesivir, molnupiravir, and neutralizing monoclonal antibodies. Patient specific factors (e.g., patient age, symptom duration, renal function, drug interactions), product availability, and institutional capacity and infrastructure should drive decision-making regarding choice of agent. Data for combination treatment do not exist in this setting.
 - Recommendation 16: In patients on supplemental oxygen but not on mechanical ventilation or ECMO, the IDSA panel suggests treatment with five days of remdesivir rather than 10 days of remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Recommendation 17a: In hospitalized patients with severe* COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
- *Severe illness is defined as patients with SpO2 ≤94% on room air.*
- Recommendation 17b: In patients with COVID-19 on invasive ventilation and/or ECMO, the IDSA panel suggests against the routine initiation of remdesivir (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)

Famotidine

Section last reviewed and updated 6/22/2020

Last literature search conducted 6/18/2020

- Recommendation 18: Among hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests against famotidine use for the sole purpose of treating COVID-19 outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

The last literature search was conducted on June 18, 2020 and we identified one non-randomized study in COVID. There were no new non-indexed RCTs available.

Neutralizing Antibodies for Treatment

Section last reviewed and updated 3/3/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 21: Among ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab rather than no neutralizing antibody treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Dosing for casirivimab/imdevimab is casirivimab 600 mg and imdevimab 600 mg IV. Subcutaneous injection is a reasonable alternative in patients for whom it cannot be given intravenously.
 - Dosing for sotrovimab is sotrovimab 500 IV once.
 - Dosing for bamlanivimab/etesevimab is bamlanivimab 700 mg and etesevimab 1400 mg IV.

- Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab.
- Local variant susceptibility should be considered in the choice of the most appropriate neutralizing antibody therapy. Local availability of different monoclonal antibody combinations may be affected by predominance of local variants.
- There are limited data on efficacy of bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab in high-risk patients under 18 years of age.
- Recommendation 22 (NEW 3/3/2022): In ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel recommends bebtelovimab only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)
- Recommendation 23: Among hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against bamlanivimab monotherapy. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Janus Kinase Inhibitors: Baricitinib

Section last reviewed and updated 10/11/2021

Last literature search conducted 9/30/2021

- Recommendation 24: Among hospitalized adults with severe* COVID-19 having elevated inflammatory markers, the IDSA panel suggests baricitinib rather than no baricitinib. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Baricitinib 4 mg per day (or appropriate renal dosing) up to 14 days or until discharge from hospital.
 - Baricitinib appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on high-flow oxygen/non-invasive ventilation at baseline.
 - Limited additional data suggest a mortality reduction even among patients requiring mechanical ventilation.
 - Patients who receive baricitinib for treatment of COVID-19 should not receive tocilizumab or other IL-6 inhibitors.
- Recommendation 25: Among hospitalized patients with severe* COVID-19 who cannot receive a corticosteroid (which is standard of care) because of a contraindication, the IDSA guideline panel suggests use of baricitinib with remdesivir rather than remdesivir alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Remark: Baricitinib 4 mg daily dose for 14 days or until hospital discharge. The benefits of baricitinib plus remdesivir for persons on mechanical ventilation are uncertain.

**Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen, oxygen through a high-flow device, or non-invasive ventilation.*

Janus Kinase Inhibitors: Tofacitinib

Section last reviewed and updated 8/21/2021

Last literature search conducted 7/31/2021

- Recommendation 26: Among hospitalized adults with severe* COVID-19, but not on non-invasive or invasive mechanical ventilation, the IDSA panel suggests tofacitinib rather than no tofacitinib. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Tofacitinib appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on supplemental or high-flow oxygen.
 - Patients treated with tofacitinib should be on at least prophylactic dose anticoagulant.

- Patients who receive tofacitinib should not receive tocilizumab or other IL-6 inhibitor for treatment of COVID-19.
- The STOP-COVID Trial did not include immunocompromised patients.

**Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen or oxygen through a high-flow device.*

Ivermectin

Section last reviewed and updated 8/10/2021

Last literature search conducted 7/31/2021

- Recommendation 27: In hospitalized patients with COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
- Recommendation 28: In ambulatory persons with COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

Fluvoxamine

Section last reviewed and updated 11/8/2021

Last literature search conducted 10/31/2021

- Recommendation 29: Among ambulatory patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends fluvoxamine only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)

Nirmatrelvir/Ritonavir

Section last reviewed and updated 12/29/2021

Last literature search conducted 12/28/2021

- Recommendation 30: In ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests nirmatrelvir/ritonavir initiated within five days of symptom onset rather than no nirmatrelvir/ritonavir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Patients' medications need to be screened for serious drug interactions (i.e., medication reconciliation). Patients on ritonavir- or cobicistat-containing HIV or HCV regimens should continue their treatment as indicated.
 - Dosing based on renal function:
 - Estimated glomerular filtration rate (eGFR) > 60 ml/min: 300 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir every 12 hours for five days
 - eGFR ≤60 and ≥30 mL/min: 150 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir every 12 hours for five days
 - eGFR <30 mL/min: not recommended
 - Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive nirmatrelvir/ritonavir

Molnupiravir

Section last reviewed and updated 12/28/2021

Last literature search conducted 12/28/2021

- Recommendation 31: In ambulatory patients (≥ 18 years) with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease who have no other treatment options*, the IDSA guideline panel suggests molnupiravir initiated within five days of symptom onset rather than no molnupiravir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Patients who put a higher value on the putative mutagenesis, adverse events or reproductive concerns, and a lower value on the uncertain benefits, would reasonably decline molnupiravir.
 - Molnupiravir 800 mg for five days.
 - Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive molnupiravir.
 - Molnupiravir is not authorized under the FDA EUA for use in patients < 18 years, because it may affect bone and cartilage growth.
 - Molnupiravir is not recommended under the FDA EUA for use during pregnancy.
 - Molnupiravir is not authorized under the FDA EUA for pre-exposure or post-exposure prevention of COVID-19 or for initiation of treatment in patients hospitalized due to COVID-19, because benefit of treatment has not been observed in individuals when treatment is started after hospitalization due to COVID-19.

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2022 [24].

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 51

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline aims to provide specific, patient-focused recommendations on management and care of people with suspected or confirmed COVID-19. With the exception of chemoprophylaxis for the prevention of infection in people exposed to COVID -19, the guideline does not include other interventions used in the prevention of COVID-19 infection or transmission. Within each recommendation, the patient population of interest is specified.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: multidisciplinary guideline panels;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: All panel members complete a declaration of potential conflicts of interest, and absent themselves from discussions related to these potential conflicts;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Ständige Aktualisierung: Stand: 26.03.2022

LoE/GoR

- For systematic reviews, the risk of bias or quality assessment of included studies presented in the review is used where available. For individual primary studies, each study is assessed for risk of bias. Randomised trials are assessed using the Cochrane Risk of Bias 2.0 assessment tool. Non-randomised studies are assessed using the ROBINS-I Risk of Bias assessment tool.
- This guideline uses GRADE methodology, which is supported by the online guideline development and publication platform 'MAGICapp' (Making GRADE the Irresistible Choice)
- The following criteria are used in determining the strength of recommendations:
 - Strong for: moderate to high certainty evidence suggests that benefits in critical outcomes clearly outweigh the reported harms; a strong recommendation can be made in the absence of high-certainty evidence if patients are expected to highly desire such practice and there are no potential harms in providing it.
 - Strong against: moderate to high certainty evidence suggests harms outweigh benefits; high certainty evidence suggests lack of benefits.
 - Conditional for: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, patients would mostly want to receive the practice, and there is no significant resources implication in doing so; low certainty evidence suggests benefits outweigh harms and there are no significant implications in patients' preferences or resources implications.
 - Conditional against: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, but there is expected large variation in patients' preference to receive this practice or important resource implications; low certainty evidence suggests harms outweigh benefits and there are no significant implications in patients' preferences or resource implications.
 - Consensus statement: evidence is absent or of insufficient certainty; unclear balance between benefits and harms, and there is expected large variation in patients' preferences. No formal method of reaching consensus was used but this was addressed in internal reviews.

Recommendations

6. Disease-modifying treatments

6.1 Recommended disease-modifying treatments

6.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve)

6.1.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for adults

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab in **seronegative** adults hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

 Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** adults hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

6.1.1.2 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for pregnant or breastfeeding women

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in pregnant or breastfeeding women with COVID-19 who do not require oxygen and have one or more risk factors for disease progression.

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab in **seronegative** pregnant or breastfeeding women hospitalised with moderate to critical COVID-19.

 Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** pregnant or breastfeeding women who are hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

6.1.1.3 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for children and adolescents

 Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in **children and adolescents with COVID-19 aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who do not require oxygen** and who are at high risk of deterioration.

 Only in research settings

Do not use casirivimab plus imdevimab in children under 12 years of age without risk factors for deterioration who have **mild or asymptomatic COVID-19** outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

 Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab in **seronegative** children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who require oxygen and who are at high risk of disease progression.

 Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** children and adolescents hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

6.1.2 Corticosteroids (inhaled)

6.1.2.1 Corticosteroids (inhaled) for adults

 Conditional recommendation

Consider using inhaled corticosteroids (budesonide or ciclesonide) within 14 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

6.1.2.2 Corticosteroids (inhaled) for children and adolescents

 Conditional recommendation

Consider using inhaled corticosteroids (budesonide and ciclesonide) within 14 days of symptom onset for the treatment of symptomatic COVID-19 in children and adolescents who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

6.1.3 Corticosteroids (systemic)

6.1.3.1 Corticosteroids (systemic) for adults

 Recommended

Use intravenous or oral dexamethasone for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in **adults with COVID-19 who require oxygen** (including mechanically ventilated patients).

 Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other systemic corticosteroid) to treat COVID-19 in **adults who do not require oxygen**.

6.1.3.2 Corticosteroids (systemic) for pregnant or breastfeeding women

 Recommended

Use dexamethasone 6mg intravenously or orally for up to 10 days in **pregnant or breastfeeding women with COVID-19 who require oxygen** (including mechanically ventilated patients).

If steroids are indicated for fetal lung maturity in women at risk of preterm birth, a standard antenatal corticosteroid regimen should be used (e.g. intramuscular dexamethasone 6mg every 12 hours for four doses), followed by 6mg dexamethasone daily until 10 days has been reached.

If steroids are not indicated for fetal lung maturity, use dexamethasone 6mg daily intravenously or orally for up to 10 days.

 Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other systemic corticosteroid) to treat COVID-19 in pregnant or breastfeeding women who do not require oxygen.

6.1.3.3 Corticosteroids (systemic) for children and adolescents

Conditional recommendation

Consider using dexamethasone daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in **children and adolescents with acute COVID-19 who require oxygen** (including mechanically ventilated patients).

Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other oral or parenteral steroids) to treat COVID-19 in **children and adolescents who do not require oxygen**.

6.1.4 Molnupiravir (Lagevrio)

6.1.4.1 Molnupiravir (Lagevrio) for adults

Consensus recommendation

Consider using molnupiravir within 5 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression, where other treatments (such as sotrovimab or nirmatrelvir plus ritonavir) are not suitable or available.

Within the patient population for which molnupiravir is recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with molnupiravir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of molnupiravir is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. Additional recommendations for other patient groups are currently under development and will be included in a future version of the guideline.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using molnupiravir within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors

AND where other treatments (such as sotrovimab or nirmatrelvir plus ritonavir) are not suitable or available.

Implications for research

Given the limited evidence of benefit or safety, small effect sizes and absence of evidence evaluating the effectiveness of molnupiravir for SARS-CoV-2 variants of concern, rigorous data collection should be undertaken on indications and key outcomes for patients who receive treatment with molnupiravir.

6.1.4.2 Molnupiravir (Lagevrio) for pregnant or breastfeeding women

Only in research settings

Do not use molnupiravir (Lagevrio) for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.4.3 Molnupiravir (Lagevrio) for children and adolescents

Only in research settings

Do not use molnupiravir (Lagevrio) for the treatment of COVID-19 in children and adolescents outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.5 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid)

6.1.5.1 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) for adults

Conditional recommendation

Consider using nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) within 5 days of symptom onset in unvaccinated adults* with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which nirmatrelvir plus ritonavir is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with nirmatrelvir plus ritonavir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of nirmatrelvir plus ritonavir is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See [consensus recommendation](#) for guidance on use of nirmatrelvir plus ritonavir in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors.

6.1.5.2 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) for pregnant or breastfeeding women

Only in research settings

Do not use nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) in pregnant or breastfeeding women outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.5.3 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) for children and adolescents

 Only in research settings

Do not use nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) in children and adolescents outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6 Other immunomodulating drugs

6.1.6.1 Baricitinib

6.1.6.1.1 Baricitinib for adults

 Conditional recommendation

Consider using baricitinib in adults hospitalised with COVID-19 who require supplemental oxygen.

6.1.6.1.2 Baricitinib for pregnant or breastfeeding women

 Only in research settings

Do not use baricitinib for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.1.3 Baricitinib for children and adolescents

 Only in research settings

Do not use baricitinib for the treatment of COVID-19 in children and adolescents outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.2 Sarilumab

6.1.6.2.1 Sarilumab for adults

 Conditional recommendation

Consider using sarilumab for the treatment of COVID-19 in adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.

6.1.6.2.2 Sarilumab for pregnant or breastfeeding women

 Only in research settings

Do not use sarilumab for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.2.3 Sarilumab for children and adolescents

 Only in research settings

Do not use sarilumab for the treatment of COVID-19 in children and adolescents outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.3 Tocilizumab

6.1.6.3.1 Tocilizumab for adults

 Conditional recommendation

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in adults who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

6.1.6.3.2 Tocilizumab for pregnant or breastfeeding women

 Conditional recommendation

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

6.1.6.3.3 Tocilizumab for children and adolescents

 Conditional recommendation

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in children and adolescents who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

6.1.7 Remdesivir

6.1.7.1 Remdesivir for adults

 Conditional recommendation

Consider using remdesivir in adults with COVID-19 who require oxygen but do not require non-invasive or invasive ventilation.

 Not recommended

Do not start remdesivir in adults hospitalised with COVID-19 who require non-invasive or invasive ventilation.

Conditional recommendation

Consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which remdesivir is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with remdesivir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of remdesivir is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See [consensus recommendation](#) for guidance on use of remdesivir in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors.

6.1.7.2 Remdesivir for pregnant or breastfeeding women

Conditional recommendation

Consider using remdesivir in pregnant or breastfeeding women hospitalised with COVID-19 who require oxygen but do not require non-invasive or invasive ventilation.

Not recommended

Do not start remdesivir in pregnant or breastfeeding women hospitalised with COVID-19 who require non-invasive or invasive ventilation.

Conditional recommendation New

Consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in pregnant women with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more additional risk factors for disease progression.

Remark:

In adults with confirmed COVID-19 who do not require oxygen, remdesivir probably decreases the risk of hospitalisation if taken within 7 days of onset of symptoms.

Results are based on a single trial [644], in which unvaccinated adults were administered three intravenous doses of remdesivir on consecutive days (200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3). Based on the inclusion criteria for this trial, risk factors for disease progression include the following:

- Age $\geq$ 60 years
- Diabetes
- Obesity (BMI $\geq$ 30 kg/m²)
- Chronic kidney disease (any stage)
- Cardiovascular or cerebrovascular disease (coronary artery disease, congenital heart disease, heart failure, cardiomyopathy or history of stroke)
- Hypertension (systemic or pulmonary)
- Chronic liver disease
- Chronic lung disease (chronic obstructive pulmonary disease, moderate-severe asthma, cystic or pulmonary fibrosis)
- Sickle cell disease
- Current cancer
- Immunocompromised state (no definition provided)

Pregnant and breastfeeding women were not included in the trial. Eight paediatric patients aged 12–18 years were included, none of whom progressed to hospitalisation or death.

The efficacy of remdesivir in vaccinated and immunocompromised patients is unknown.

This is a high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

6.1.7.3 Remdesivir for children and adolescents

Conditional recommendation against

Do not routinely use remdesivir for the treatment of COVID-19 in children and adolescents who require oxygen.

Consensus recommendation New

Consider using, in exceptional circumstances, remdesivir for the treatment of COVID-19 within 7 days of symptom onset in **children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg** who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

Consider using remdesivir only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use remdesivir in children and adolescents who are up-to-date with vaccination unless immunosuppressed.

Decisions about the appropriateness of treatment with remdesivir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Only in research settings **New**

Do not use remdesivir for the treatment of COVID-19 in children under 12 years of age outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.8 Sotrovimab

6.1.8.1 Sotrovimab for adults

Conditional recommendation

Consider using sotrovimab within 5 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which sotrovimab is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of sotrovimab is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See consensus recommendation for guidance on use of sotrovimab in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using sotrovimab within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of disease on the basis of age and multiple risk factors

6.1.8.2 Sotrovimab for pregnant women

Conditional recommendation

Consider using sotrovimab within 5 days of symptom onset in pregnant women with COVID-19 in the second or third trimester who do not require oxygen and who have one or more additional risk factors for disease progression.

Consensus recommendation

Within the population of pregnant women for whom sotrovimab is conditionally recommended for use (as listed above), decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Consider using sotrovimab in patients who are not up-to-date with vaccination and patients who are immunosuppressed regardless of vaccination status.

Do not routinely use sotrovimab in patients who are up-to-date with vaccination unless immunosuppressed.

6.1.8.3 Sotrovimab for children and adolescents

Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, sotrovimab for the treatment of COVID-19 within 5 days of symptom onset in **children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg** who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

Consider using sotrovimab only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use sotrovimab in children and adolescents who are up-to-date with vaccination unless immunosuppressed.

Decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Only in research settings

Do not routinely use sotrovimab outside of randomised trials with appropriate ethical approval for the treatment of COVID-19 in children and adolescents under 12 years of age and without high risk factors for deterioration.

6.1.9 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld)

6.1.9.1 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for adults

Conditional recommendation New

Consider using tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) within 5 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which tixagevimab plus cilgavimab is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with tixagevimab plus cilgavimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of tixagevimab plus cilgavimab is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See consensus recommendation for guidance on use of tixagevimab plus cilgavimab in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation **New**

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors.

6.1.9.2 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for pregnant or breastfeeding women

Only in research settings **New**

Do not use tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.9.3 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for children and adolescents

Consensus recommendation **New**

Consider using, in exceptional circumstances, tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for the treatment of COVID-19 within 5 days of symptom onset in **children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg** who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

Consider using tixagevimab plus cilgavimab only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use tixagevimab plus cilgavimab in fully vaccinated patients unless immunosuppressed.

Decisions about the appropriateness of treatment with tixagevimab plus cilgavimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Only in research settings **New**

Do not use tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for the treatment of COVID-19 in children under 12 years of age without risk factors for deterioration who do not require oxygen outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.2 Disease-modifying treatments that are not recommended

- Aspirin
- Azithromycin
- Colchicine
- Convalescent plasma
- Hydroxychloroquine
- Hydroxychloroquine plus azithromycin
- Interferon beta-1a
- Interferon β -1a plus lopinavir-ritonavir

- Lopinavir-ritonavir

6.3 Disease-modifying treatments not recommended outside of clinical trials

- Dutasteride
- Angiotensin 2 receptor agonist (C21)
- Camostat mesylate
- Chloroquine
- Doxycycline
- Ivermectin
- Ivermectin plus doxycycline
- Nitazoxanide
- Telmisartan
- Sulodexide
- Baloxavir marboxil
- Darunavir-cobicistat
- Enisamium
- Favipiravir
- Sofosbuvir-daclatasvir
- Triazavirin
- Umifenovir
- Human umbilical cord mesenchymal stem cells
- Intravenous immunoglobulin
- Intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone
- Anakinra
- Lenzilumab
- Ruxolitinib
- Tofacitinib
- Interferon beta-1a (inhaled)
- Interferon β -1b
- Interferon gamma
- Interferon kappa plus trefoil factor 2 (IFN- κ plus TFF2)
- Peginterferon lambda
- Bamlanivimab
- Bamlanivimab plus etesevimab
- Regdanvimab
- Aprepitant
- Bromhexine hydrochloride
- Fluvoxamine
- Metformin
- Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)

- Combined metabolic activators (CMA)
- N-acetylcysteine
- Vitamin C
- Vitamin D analogues (calcifediol/cholecalciferol)
- Zinc

WHO, 2022 [39,40].

World Health Organization (WHO)

Therapeutics and COVID-19: living guideline; WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2

Living guidance for clinical management of COVID-19; WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2

Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of drugs in the treatment of patients with COVID-19?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Living systematic review. Letzte Aktualisierung: 03.03.2022

LoE/GoR

- GRADE methodology

EMPFEHLUNGEN

6.1 Molnupiravir (published 3 March 2022)

For patients with non-severe COVID-19 (excluding pregnant and breastfeeding women, and children)

Conditional recommendation

New

We suggest treatment with molnupiravir, conditional to those at highest risk of hospitalization (*conditional recommendation for*).

- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with SARS-CoV-2, typical characteristics of people at highest risk include those that lack COVID-19 vaccination, with older age, immunosuppression and/or chronic diseases (e.g. diabetes).
- The benefit will be trivial in absolute terms except in those at highest risk for hospitalization, for which the intervention should be reserved and given early on in disease.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with molnupiravir.
- The longer-term harms of molnupiravir remain unknown in the absence of clinical evidence, both for individual patients and at the population level. These include genotoxicity, emergence of resistance, and emergence of new variants (see Mechanism of Action).
- The conditional recommendation reflects the concern for widespread treatment with molnupiravir before more safety data become available.
- Use of molnupiravir should be accompanied by mitigation strategies such as avoiding the drug in younger adults, active pharmacovigilance programmes, and monitoring viral polymerase and spike sequences (see Justification).
- Alternative effective treatments with different safety profiles recommended by WHO, such as neutralizing monoclonal antibodies, like sotrovimab, may be preferable or antivirals (currently under WHO assessment) if available.

6.2 Janus kinase inhibitors (published 14 January 2022)

Info Box

Recommendations concerning janus kinase (JAK) inhibitors, specifically baricitinib, ruxolitinib and tofacitinib, for patients with severe or critical COVID-19 were published on 14 January 2022 as the [eighth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of three RCTs for baricitinib, two RCTs for ruxolitinib, and one RCT for tofacitinib, as per the LNMA on drug therapies (3). No changes were made for the JAK inhibitors recommendations in this ninth version of the guideline.

Baricitinib, for patients with severe or critical COVID-19

Strong recommendation for

We recommend treatment with baricitinib (*strong recommendation for*).

- Along with baricitinib, corticosteroids should also be administered in patients with severe or critical COVID-19 (see Section 6.11).
- IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) have previously been recommended for the treatment of patients with severe or critical COVID-19 (see Section 6.6). An IL-6 receptor blocker and baricitinib should not be given together, and should be viewed as alternatives. The choice of whether to use baricitinib or an IL-6 receptor blocker depends on availability, as well as clinical and contextual factors (see Justification).

Ruxolitinib and tofacitinib, for patients with severe or critical COVID-19

Conditional recommendation against

We suggest not to use ruxolitinib or tofacitinib (*conditional recommendation against*).

- Clinicians should consider using these drugs only if neither baricitinib nor IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) are available.
- The GDG emphasized the need for more trial evidence to better inform the recommendations.

6.3 Sotrovimab (published 14 January 2022)

Info Box

Recommendations concerning sotrovimab for patients with non-severe COVID-19 were published on 14 January 2022 as the [eighth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of one RCT for non-severe illness, as per the LNMA on antibody and cellular therapies (2). No changes were made for the sotrovimab recommendation in this ninth version of the guideline.

For patients with non-severe COVID-19

Conditional recommendation

We suggest treatment with sotrovimab, conditional to those at highest risk of hospitalization (*conditional recommendation for*).

- Whereas sotrovimab achieves a substantial reduction in the relative risk of hospitalization, the absolute benefit will be trivial in absolute terms except in those at highest risk for hospitalization, for which the intervention should be reserved.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with sotrovimab.
- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with COVID-19, typical characteristics of people at highest risk include those who are unvaccinated, older people, or those with immunodeficiencies and/or chronic diseases (e.g. diabetes).
- Casirivimab-imdevimab were also conditionally recommended (see Section 6.5) and represent an alternative to sotrovimab; the two drugs should not be given together. The choice of which monoclonal antibodies to use depends on availability, as well as clinical and contextual factors, including emerging information about effectiveness with different variants (see Justification).
- Patients with severe or critical COVID-19: based on current evidence, the benefit of sotrovimab in seronegative patients with severe or critical COVID-19 (see casirivimab-imdevimab recommendation in Section 6.5) remains unclear. This means that careful clinical judgment needs to be applied if casirivimab-imdevimab is unavailable and sotrovimab is considered. New trial evidence for sotrovimab in this setting was published after the GDG developed recommendations for this iteration, and will be considered, alongside other publicly available emerging evidence, when developing future recommendations.

6.4 Convalescent plasma (published 7 December 2021)

Info Box

Recommendations concerning convalescent plasma for patients with non-severe, severe and critical COVID-19 were published on 7 December 2021 as the [seventh version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of 16 RCTs across disease severities, as per the LNMA on antibody and cellular therapies (2). No changes were made for the convalescent plasma recommendations in this ninth version of the guideline.

For patients with non-severe COVID-19

Recommendation against

We recommend against treatment with convalescent plasma (*strong recommendation against*).

6.5 Casirivimab-imdevimab (neutralizing monoclonal antibodies) (published 24 September 2021)

Info Box

Recommendations concerning neutralizing monoclonal antibodies (casirivimab-imdevimab) for patients with non-severe, severe or critical COVID-19 were published on 24 September 2021 as the [sixth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of pre-prints of four trials, that are part of the larger adaptive randomized master protocol addressing patients with non-severe illness, and of the RECOVERY trial addressing severe and critically ill patients (9)(10)(11). No changes were made for the casirivimab-imdevimab recommendations in this ninth version of the guideline.

Following the publication of a previous conditional recommendation for casirivimab-imdevimab, additional preclinical evidence has emerged (see Mechanism of action) (76). There is a substantial body of pre-clinical in vitro data, and a confirmatory in vivo evaluation, demonstrating lack of efficacy of casirivimab-imdevimab against the Omicron BA1 variant (see Mechanism of action). As a result, casirivimab-imdevimab is no longer recommended for COVID-19 treatment except in cases where rapid viral genotyping is available and confirms infection with a SARS-CoV-2 variant (such as Delta) that is susceptible to the neutralizing activity of this combination of monoclonal antibodies.

For patients with non-severe COVID-19

Conditional recommendation

Updated

We suggest treatment with casirivimab-imdevimab, conditional to those at highest risk of hospitalization, and where viral genotyping can confirm a susceptible SARS-CoV-2 variant (i.e. excluding Omicron BA1) (*conditional recommendation for*).

- Whereas casirivimab-imdevimab achieves a substantial reduction in the relative risk of hospitalization, the absolute benefit will be trivial in absolute terms for all but those at highest risk for which the intervention should be reserved.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with casirivimab-imdevimab.
- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with COVID-19, typical characteristics of people at highest risk include lack of vaccination, older people, or those with immunodeficiencies and/or chronic diseases (e.g. diabetes).

For patients with severe or critical COVID-19

Conditional recommendation

Updated

We suggest treatment with casirivimab-imdevimab, conditional to those with seronegative status, and where viral genotyping can confirm a susceptible SARS-CoV-2 variant (i.e. excluding omicron BA1) (*conditional recommendation for*).

- *With benefits of casirivimab-imdevimab observed only in patients with seronegative status, clinicians will need to identify these patients by credible tests available at the point of care to appropriately apply this recommendation (see Evidence to Decision section).*
- *Treatment with casirivimab-imdevimab is in addition to the current standard of care, which includes corticosteroids and IL-6 receptor blockers.*

6.6 IL-6 receptor blockers (published 6 July 2021)

Info Box

The recommendation concerning IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) was published on 6 July 2021 as the [fifth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the publication of RECOVERY and REMAP-CAP trial publications in February 2021, and new trial data from 1020 patients randomized head-to-head to either tocilizumab or sarilumab in REMAP-CAP being made available to the WHO on 1 June 2021. No changes were made for the IL-6 receptor blocker recommendation in this ninth version of the guideline.

WHO has made a strong recommendation for JAK inhibitors, specifically baricitinib, in patients with severe and critical COVID-19. An IL-6 receptor blocker and baricitinib should not be given together and should be viewed as alternatives. These new considerations are provided under 'Justification' for the recommendation for IL-6 receptor blockers, and are unchanged in this ninth version of the guideline.

For patients with severe or critical COVID-19

Strong recommendation for

We recommend treatment with IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) (*strong recommendation for*).

- *Corticosteroids have previously been strongly recommended in patients with severe and critical COVID-19 (see Section 6.11), and we recommend patients meeting these severity criteria should now receive both corticosteroids and IL-6 receptor blockers.*
- *Baricitinib, a JAK inhibitor, is now recommended for the treatment of patients with severe and critical COVID-19 (see Section 6.2). An IL-6 receptor blocker and baricitinib should not be given together and should be viewed as alternatives. The choice of whether to use baricitinib or an IL-6 receptor blocker depends on availability as well as clinical and contextual factors (see Justification).*

6.7 Ivermectin (published 31 March 2021)

Info Box

The recommendation concerning ivermectin was published on 31 March 2021 as the [fourth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the increased international attention on ivermectin as a potential therapeutic option.

No changes were made for the ivermectin recommendation in this ninth version of the guideline. We are aware of a few new, relatively small trials published since our recommendation was made and that one key trial has since been retracted given concerns about research fraud (91)(92). However, the updated evidence summary from the LNMA is consistent with our previously made recommendation. This updated evidence summary will be fully considered by the GDG in subsequent iterations of the guideline.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Only in research settings

We recommend not to use ivermectin, except in the context of a clinical trial (*recommended only in research settings*).

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

A recommendation to only use a drug in the setting of clinical trials is appropriate when there is very low certainty evidence and future research has a large potential for reducing uncertainty about the effects of the intervention and for doing so at reasonable cost.

6.8 Hydroxychloroquine (published 17 December 2020)

Info Box

The recommendation concerning hydroxychloroquine was published 17 December 2020 as the [third version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the pre-print publication of the WHO SOLIDARITY trial on 15 October, 2020, reporting results on treatment with hydroxychloroquine, remdesivir and lopinavir/ritonavir in hospitalized patients with COVID-19 (15). No changes were made for the hydroxychloroquine recommendation in this ninth version of the guideline.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Recommendation against

We recommend not to use hydroxychloroquine or chloroquine (*strong recommendation against*).

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

6.9 Lopinavir/ritonavir (published 17 December 2020)

Info Box

The recommendation concerning lopinavir/ritonavir was published 17 December 2020 as the [third version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the pre-print publication of the WHO SOLIDARITY trial on 15 October 2020, reporting results on treatment with lopinavir/ritonavir, remdesivir and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19 (15). No changes were made for the lopinavir/ritonavir recommendation in this ninth version of the guideline.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Recommendation against

We recommend not to use lopinavir/ritonavir (*strong recommendation against*).

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337876/WHO-2019-r-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

6.10 Remdesivir (published 20 November 2020)

Info Box

The recommendation concerning remdesivir was published 20 November 2020 as the [second version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the pre-print publication of the WHO SOLIDARITY trial on 15 October 2020, reporting results on treatment with remdesivir, hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir in hospitalized patients with COVID-19 (15). No changes were made for the remdesivir recommendation in this ninth version of the guideline. Of note, this recommendation is under review given new trials, and an update is planned in the next iteration of this guideline. The current recommendation provided is based on the initial assessment made by the GDG, and does not represent best current evidence.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Conditional recommendation against

In review

We suggest not to use remdesivir (*conditional recommendation against*).

6.11 Systemic corticosteroids (published 2 September 2020)

Info Box

The recommendations for corticosteroids were first published as [WHO living guidelines](#) 2 September 2020, and as [BMJ Rapid Recommendations](#) 5 September 2020. It followed the publication of the preliminary report of the RECOVERY trial, later published as a peer-reviewed paper (14). No changes were made for the corticosteroids recommendations in this ninth version of the guideline.

Whereas the recommendations remain unchanged, the evidence summary for corticosteroids in patients with COVID-19 was updated before the sixth iteration of this living guideline. The baseline risk estimates for mortality are now based on the WHO SOLIDARITY trial (as for other drugs in this guideline) (15) rather than the initial ISARIC cohort study (124) that likely overestimates current mortality risks at the global level. The update was also needed to inform the baseline risk for mortality in the evidence summary informing the strong recommendation for IL-6 receptor blockers, in addition to standard of care for patients with severe or critical COVID-19, where corticosteroids provide a relative reduction in mortality by 21%.

For patients with severe or critical COVID-19

Strong recommendation for

We recommend treatment with systemic corticosteroids (*strong recommendation for*).

For patients with non-severe COVID-19 infection

Conditional recommendation against

We suggest not to use systemic corticosteroids (*conditional recommendation against*).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022 [25].

COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19; version 23.0

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline is for health and care practitioners, and those involved in planning and delivering services. It provides guidance on managing COVID-19. The guideline makes recommendations about care in all settings for adults, children and young people with clinically diagnosed or laboratory-confirmed COVID-19.

- What investigations should be carried out, and when, to determine the appropriate management of COVID-19 and any complications?
- What is the clinical effectiveness and safety of pharmacological and non-pharmacological treatments for acute symptoms and complications of COVID-19?
- How should symptoms and complications be managed?
- How, and how often, should people with COVID-19 be followed up?
- What palliative and end-of-life strategies are effective for people with COVID-19?

Methodik

This guideline was developed using the methods and process in our interim process and methods for guidelines developed in response to health and social care emergencies.

We compiled a list of all recommendations in the COVID-19 rapid guidelines that were relevant to the scope of this guideline. These recommendations were added to the appropriate section in the draft structure of the new guideline. After NICE technical and clinical quality assurance of this mapping work, the recommendations were transferred to the relevant part of the structure on the publishing platform MAGICapp.

After the initial mapping, the structure was refined. The NICE expert advisory panel identified gaps in coverage and any recommendations that should be changed. The panel were also asked whether any of the recommendations from the rapid guidelines could be removed, if no longer relevant, due to new emergent evidence or due to recommendations being context specific and therefore bound to a particular time in the pandemic. Any changes to recommendation content were based on the consensus view of the expert advisory panel.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz:
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Living guideline: As there is a need for prompt guidance on therapeutics for managing COVID-19, NICE is collaborating with other guideline development teams to produce evidence reviews. NICE has reused data from the National Australian COVID-19 clinical evidence taskforce for some recommendations.
- Letzte Aktualisierung: 30.03.2022

LoE/GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

This guideline covers the management of COVID-19 for children, young people and adults in all care settings. It brings together our existing recommendations on managing COVID- 19 so that healthcare staff and those planning and delivering services can find and use them more easily. The guideline includes new recommendations on therapeutics, and we will update the guideline further as new evidence emerges.

EMPFEHLUNGEN

7 Therapeutics for COVID-19

7.1 Antivirals

7.1.1 Nirmatrelvir plus ritonavir

NICE is aware that new evidence is available for the combination of nirmatrelvir (also known as PF-07321332) plus ritonavir (Paxlovid) and will publish recommendations when this has been reviewed.

7.1.2 Remdesivir

- Conditional recommendation: Consider a 3-day course of remdesivir for adults, or young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg, with COVID-19 who:
 - do not need supplemental oxygen for COVID-19, and
 - are within 7 days of symptom onset, and
 - are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people who have been prioritised for treatment with antivirals.)
- Conditional recommendation: Consider a course of remdesivir (up to 5 days) for adults, or young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg, who:
 - have COVID-19 pneumonia, and
 - are in hospital and need low-flow supplemental oxygen.
- Only in research settings: Do not use remdesivir for COVID-19 pneumonia in adults, young people and children in hospital and on high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation, except as part of a clinical trial.

7.1.3 Molnupiravir

- Conditional recommendation: Consider a 5-day course of molnupiravir for adults with COVID-19 who:
 - do not need supplemental oxygen for COVID-19, and
 - are within 5 days of symptom onset, and
 - are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people who have been prioritised for treatment with antivirals.)
- Not recommended: Do not offer molnupiravir to children and young people aged under 18, or pregnant women.

7.2 Neutralising monoclonal antibodies - for people not in hospital

- Recommended: Offer a neutralising monoclonal antibody for people aged 12 and over with COVID-19 who:
 - are not in hospital, and
 - are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people at high-risk prioritised for access to neutralising monoclonal antibodies).

7.3 Corticosteroids

- Recommended: Offer dexamethasone, or either hydrocortisone or prednisolone when dexamethasone cannot be used or is unavailable, to people with COVID-19 who:
 - need supplemental oxygen to meet their prescribed oxygen saturation levels or
 - have a level of hypoxia that needs supplemental oxygen but who are unable to have or tolerate it.

Continue corticosteroids for up to 10 days unless there is a clear indication to stop early, which includes discharge from hospital or a hospital-supervised virtual COVID ward.

- Conditional recommendation against: Do not routinely use corticosteroids to treat COVID-19 in people who do not need supplemental oxygen, unless there is another medical indication to do so.

7.4 Casirivimab and imdevimab - for people hospitalised because of COVID-19

- Not recommended: **New:** Do not offer a combination of casirivimab and imdevimab to people hospitalised because of COVID-19 who are known or suspected to have infection caused by an Omicron variant (or any other variant not susceptible to casirivimab and imdevimab).
- Conditional recommendation: **New:** Only offer a combination of casirivimab and imdevimab to people aged 12 and over hospitalised because of COVID-19 when:
 - the infection is known to be caused by a variant susceptible to casirivimab and imdevimab, and
 - the person has no detectable SARS-CoV-2 antibodies (seronegative).

7.5 Tocilizumab

- Recommended: Offer tocilizumab to adults in hospital with COVID-19 if all the following apply:
 - they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids
 - they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission
 - there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by tocilizumab.

And they:

- need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or
 - are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.
- Only in research settings: Consider tocilizumab for children and young people who have severe COVID-19 or paediatric inflammatory multisystem syndrome only if they are 1 year and over, and only in the context of a clinical trial.

7.6 Sarilumab

- Conditional recommendation Consider sarilumab for COVID-19 in adults in hospital if tocilizumab is unavailable for this condition or cannot be used. Use the same eligibility criteria as those for tocilizumab. That is, if all the following apply:
 - they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids
 - they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission

- there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by sarilumab.

And they:

- need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or
- are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.

7.9 Antibiotics

- Antibiotics should not be used for preventing or treating COVID-19 unless there is clinical suspicion of additional bacterial co-infection. See the section on suspected or confirmed co-infection.

7.10 Azithromycin

- Not recommended: Do not use azithromycin to treat COVID-19.

7.11 Budesonide (inhaled)

- Only in research settings: Only use budesonide to treat COVID-19 as part of a clinical trial.

7.12 Colchicine

- Not recommended: Do not use colchicine to treat COVID-19.

7.13 Doxycycline

- Not recommended: Do not use doxycycline to treat COVID-19 in the community.

7.14 Ivermectin

- Only in research settings: Do not use ivermectin to treat COVID-19 except as part of a clinical trial.

Chalmers JD et al., 2021 [7].

European Respiratory Society and endorsed by the Chinese Thoracic Society

Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline

Zielsetzung/Fragestellung

The objective of these guidelines is to provide evidence-based recommendations, primarily related to the management of hospitalised adults with COVID-19. This guideline does not address in detail the management of COVID-19 in the community, as the majority of evidence obtained relates to hospitalised patients. In addition, management in children is not addressed. A guideline cannot address the full complexity of a disease; hence, all recommendations should be interpreted considering the clinical circumstances and patients' perceptions, values and preferences.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: This work was funded by the European Respiratory Society.;

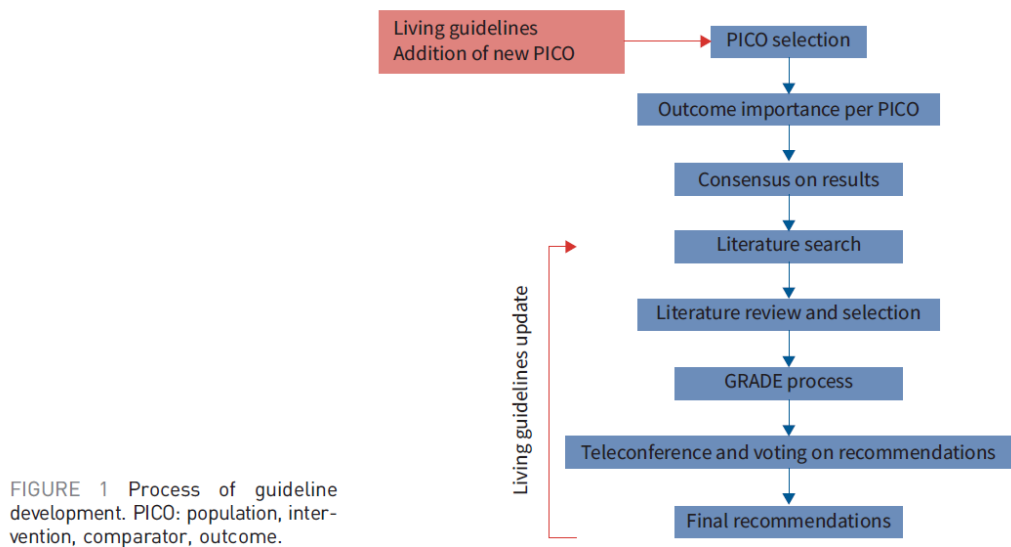
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed platform was used to search MEDLINE. EMBASE, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and CDC were also searched. The cut-off date for literature searches was 31 October 2020, with updates performed to identify key studies in November 2020 and again in February 2021.

LoE/GoR

- The panel selected outcomes of interest for each clinical question a priori, based on their relative importance to adult patients with COVID-19 and to clinical decision making (supplementary material).
- The importance of outcomes was rated on a 9-point scale (ranging from “not important” to “critical”) and only outcomes rated as important or critical for clinical decision making were included in the evidence tables.
- We followed the GRADE approach to assess the confidence in the evidence (quality) and the degree of recommendations. The GRADE methodology was used to rate the body of evidence at the outcome level rather than the study level, with assessment of risk of bias at study level performed as described [41]. One recommendation (on ventilatory support) was addressed using a narrative format due to the lack of homogeneous literature.
- The quality of evidence was rated on four levels (high, moderate, low or very low) based on the GRADE methodology [39].
- the panel formulated the clinical recommendations and decided on their strength by consensus, or, if required, by voting. Following the GRADE approach, strong recommendations are worded as “we recommend”, while conditional recommendations are worded as “we suggest”.



Sonstige methodische Hinweise

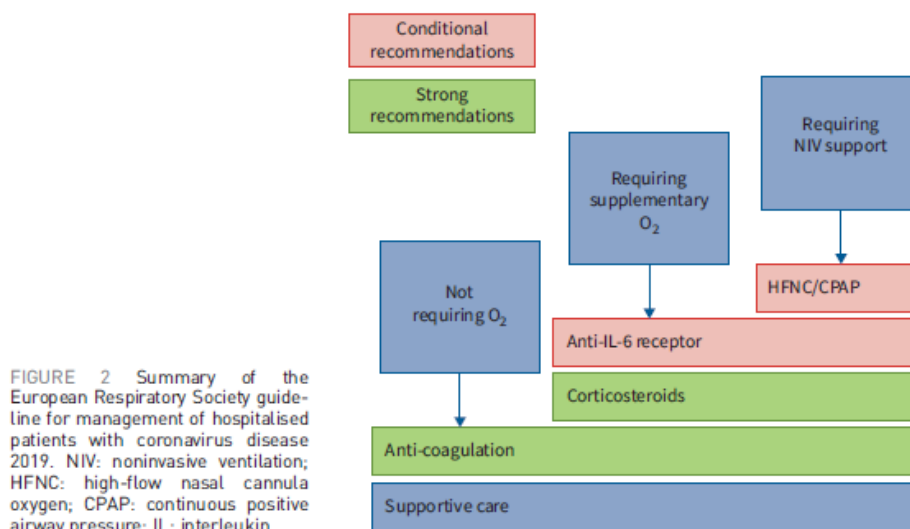
This is a living guideline with the panel continuously reviewing new evidence as it arises. Recommendations for additional therapies not addressed in this guideline such as convalescent plasma, monoclonal antibodies directed against SARS-CoV-2 and other therapies will be added in future versions, along with updates on the therapies already reviewed once new data are available.

Empfehlungen

TABLE 2 Summary of recommendations in this guideline

Therapy	Recommendations	Strength of recommendation	Quality of Evidence
Corticosteroids	1) The panel recommends offering treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring oxygen, noninvasive ventilation or invasive mechanical ventilation	Strong	Moderate
	2) The panel recommends NOT to offer treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring hospitalisation but not requiring supplementary oxygen or ventilatory support	Strong	Moderate
IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody	3) The panel suggests offering IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to hospitalised patients with COVID-19 requiring oxygen or ventilatory support	Conditional	Low
	4) The panel suggests NOT to offer IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody to patients not requiring supplementary oxygen	Conditional	Low
Hydroxychloroquine	5) The panel recommends NOT to offer hydroxychloroquine to patients with COVID-19, including hospitalised patients and outpatients	Strong	Moderate
Azithromycin	6) The panel suggests NOT to offer azithromycin to hospitalised patients with COVID-19 in the absence of bacterial infection	Conditional	Very low
Azithromycin and hydroxychloroquine	7) The panel suggests NOT to offer hydroxychloroquine and azithromycin in combination to patients with COVID-19	Conditional	Moderate
Colchicine	8) The panel suggests NOT to offer colchicine for hospitalised patients with COVID-19	Conditional	Very Low
Lopinavir–ritonavir	9) The panel recommends NOT to offer lopinavir–ritonavir to hospitalised patients with COVID-19	Strong	Low
Remdesivir	10) No recommendation is made regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation	None	Moderate
	11) The panel suggests not to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 infection who require invasive mechanical ventilation	Conditional	Moderate
Interferon-β	12) The panel suggests NOT to offer interferon-β to hospitalised patients with COVID-19	Conditional	Very low
Anticoagulation	13) The panel recommends offering a form of anticoagulation to hospitalised patients with COVID-19	Strong	Very low
Noninvasive ventilatory support	14) We suggest HFNC or noninvasive CPAP delivered through either a helmet or a facemask for patients with COVID-19 and hypoxaemic acute respiratory failure without an immediate indication for invasive mechanical ventilation	Conditional	Very low

In the document, high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC) is integrated in the term “noninvasive ventilatory support”. IL: interleukin; COVID-19: coronavirus disease 2019; CPAP: continuous positive airway pressure.



Hintergrundinformationen:

PICO 2: In patients hospitalised with COVID-19, should IL-6 receptor antagonist monoclonal antibodies be used versus usual care (placebo or background therapy)?

Notes: 1) All patients eligible for IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody treatment should have already received or should be receiving treatment with corticosteroids, unless contraindicated. 2) The patients most likely to benefit are: those in the first 24 h after receiving noninvasive or invasive ventilatory support; and those receiving supplementary oxygen and who are progressing despite corticosteroid treatment, or who are considered at high risk of future requirement for ventilatory support.

PICO 8: In patients hospitalised with COVID-19 should remdesivir be used versus standard of care (defined as no treatment, placebo or background therapy according to local practice)?

Recommendation

The panel makes **no recommendation** regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation (no recommendation, moderate quality of evidence).

The panel suggests NOT to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 who require invasive mechanical ventilation (conditional recommendation, moderate quality of evidence).

Summary of evidence

Remdesivir is an inhibitor of the viral RNA-dependent RNA polymerase. It has proven effective in vitro against SARS-CoV-1, MERS-CoV and SARS-CoV-2 [93, 94]. A reduction in time to recovery and length of hospital stay was demonstrated for remdesivir in one trial (ACTT1) [95]. This trial randomised 1062 patients (541 to remdesivir and 521 to placebo) [95]. The primary outcome of recovery time was reduced from 15 days to 10 days (rate ratio for recovery 1.29, 95% CI 1.12–1.48; $p < 0.001$). Length of hospital stay was also reduced from a median of 17 days to 12 days, and other secondary endpoints showed positive benefits [95]. In contrast, no clinical benefits were demonstrated in the other trials, including the large SOLIDARITY trial, which found no evidence of a mortality benefit. The SOLIDARITY analysis of remdesivir included 2743 receiving active treatment and 2708 controls. Mortality was not impacted, with a rate ratio of 0.95 (95% CI 0.81–1.11; $p = 0.50$) [30]. The SOLIDARITY group also included an updated meta-analysis of existing trials including ACTT1, SOLIDARITY and additional trials that randomised patients 2:1, and concluded there was no mortality benefit of remdesivir (RR 0.91, 95% CI 0.79–1.05) [30]. Our review identified very similar results with an odds ratio for mortality of 0.92 (95% CI 0.79–1.07) with no increase in adverse events (OR 1.05, 95% CI 0.71–1.55) from three studies.

In ACTT1, no benefit on the primary outcome of clinical recovery (recovery rate ratio 0.98, 95% CI 0.70–1.36) was observed in patients who started remdesivir when they were already on mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation [95]. If treatment is given it should be given for 5 days based on evidence that this is at least as effective as 10 days administration [96]. Liver function tests should be checked prior to administration of remdesivir and checked while patients are on treatment, remdesivir should not be prescribed in patients with severe renal dysfunction ($\text{GFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$).

Justification of the recommendation

The panel considers that time to recovery and length of hospital stay are relevant clinical endpoints in the absence of a mortality benefit of remdesivir. Nevertheless, these benefits have been demonstrated in only one randomised trial. The reported benefits are regarded by the panel as modest. The lack of significant adverse effects means that the balance of benefit versus risk was considered marginally in favour of the intervention by some members of the panel but not by others. The panel discussed this topic extensively, and voted on the final recommendation resulting in no majority favouring a recommendation for or a recommendation against remdesivir use. The panel therefore makes **no recommendation** regarding remdesivir in patients not requiring invasive mechanical ventilation. In GRADE methodology this is **referred to as a condition recommendation for the intervention OR the alternative**. This recommendation does not indicate that clinicians should use remdesivir routinely or that clinicians should avoid use of remdesivir in all cases. Rather it indicates that the balance of risks and benefits is uncertain and its use by patients should ideally be in the context of a randomised clinical study, or where patients have been fully informed of the risks and benefits.

Subgroup effects were observed with no benefit on the primary outcome evident in patients requiring invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation. As this outcome is the main benefit supporting any use of remdesivir, the panel considers it appropriate to make a subgroup recommendation against remdesivir use in these patients where clear absence of benefit has been demonstrated. Availability and cost are important considerations for some healthcare systems.

Bassetti M et al., 2021 [5].

Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP)

Clinical management of adult patients with COVID-19 outside intensive care units

Zielsetzung/Fragestellung

For this reason, the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP) jointly developed the current guidelines for the therapeutic management of patients with COVID-19. The current document is relevant to patients not requiring (or still not requiring) admission to intensive care unit (ICU).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: kein Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A further update of the literature search will be performed in November 2021.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ten different systematic reviews of the literature, one for each question.
- The initial search period was from inception of January 2020 to 30 November 2020, with two subsequent updates to 31 January 2021 and 30 April 2021.

LoE/GoR

- GRADE
- For observational studies, the risk of bias was assessed by means of the Newcastle–Ottawa Scale, whereas for RCTs the risk of bias was assessed by means of the Effective Practice and Organization of Care guidelines

Recommendation

Table 1 Summary of questions and recommendations

Question	Recommendations
Question 1	<i>When should a patient with COVID-19 be hospitalized?</i> Pending further evidence, it might be prudent not to base the decision to hospitalize or not patients with COVID-19 only on prognostic scores—<i>weak recommendation, very low certainty of evidence</i> Hospitalization should be considered in patients with at least one of the following: low oxygen saturation on room air $\leq 92\%$ at rest or partial pressure of oxygen < 60 mmHg at arterial blood gas analysis*; respiratory rate > 30 breaths /min; new onset of dyspnea at rest or during speaking; reduction of oxygen saturation on room air below 90% during walking test; high value of prognostic scores; presence of anuria, confusion, hypotension, cyanosis, and/or other medical conditions requiring hospitalization per se—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i> *This does not strictly apply to patients with chronic obstructive pulmonary disease or other chronic respiratory disease, in whom similar values may be well tolerated, but who nonetheless need a careful personalized evaluation for hospitalization considering the presence of a baseline respiratory disease besides COVID-19
Question 2	<i>Which drugs should be administered to outpatients with COVID-19?</i> Based on available results from RCTs, we do not recommend the administration of hydroxychloroquine in outpatients with COVID-19—<i>strong recommendation, moderate certainty of evidence</i> We do not recommend the use of corticosteroids in outpatients with COVID-19, unless needed for other medical reasons—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i> In the absence of proven bacterial infections, the administration of antibiotics in outpatients with COVID-19 should be considered only as empirical treatment of highly suspected bacterial co-infection or superinfections—<i>weak recommendation, very low certainty of evidence (for azithromycin); best practice recommendation for other antibiotics (based on expert opinion only)</i> At the present time, antivirals should not be administered in outpatients with COVID-19 outside RCTs—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i> The use of neutralizing monoclonal antibodies may be considered in outpatients with COVID-19 with mild/moderate diseases at risk of progression and within at most 10 days after symptoms onset—<i>weak recommendation, low certainty of evidence</i> Of note, there was some agreement across the panel regarding the possibility to consider colchicine for the treatment of selected subgroups of outpatients with COVID-19, provided the favorable results in patients with positive COVID-19 molecular test in the COLCORONA RCT are replicated in other studies [66]
Question 3	<i>Should anticoagulant agents be administered to inpatients with COVID-19?</i> Unless contraindicated, we recommend prophylactic anticoagulation in hospitalized patients with COVID-19—<i>strong recommendation, low certainty of evidence</i> Hospitalized patients with COVID-19 who were already under chronic anticoagulant therapy for well-defined indications, unless contraindicated, should continue anticoagulant treatment—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i> Therapeutic anticoagulation may be considered in patients possibly at higher risk of thrombotic events (serum d-dimer levels > 2.0 $\mu\text{g/mL}$) or with high suspicion for thrombotic complications—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i> These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question 4 *Should systemic steroids be administered to inpatients with COVID-19?*

Unless contraindicated, we recommend the use of dexamethasone at the dosage of 6 mg/day for 10 days in inpatients with COVID-19 requiring oxygen supplementation*—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Methylprednisolone at the dosage of 0.5 mg/kg twice daily for at least 5 days could be considered in inpatients with COVID-19 requiring oxygen supplementation and aged 60 years or older—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

*Equivalent dosages of other steroids may be considered if dexamethasone is not available (although this should be considered as best practice recommendation, taking also into account the indirectness of evidence for steroids other than dexamethasone)

Question 5 *Should antiviral agents be administered to inpatients with COVID-19?*

Lopinavir/ritonavir should not be administered to hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

Pending further results from large RCTs, administration of a 5-day course of remdesivir should be considered in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia requiring oxygen supplementation—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

Hydroxychloroquine should not be administered to hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

Other antiviral agents should not be administered for treating COVID-19 in hospitalized patients, unless they are administered within RCTs—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question	Recommendations
----------	-----------------

Question 6 *Should antibiotics be administered to inpatients with COVID-19?*

We recommend against the routine use of antibiotics in hospitalized patients with COVID-19 without proven bacterial infection—*strong recommendation, moderate certainty of evidence (for azithromycin); weak recommendation, very low certainty of evidence (for antibiotics in general)*

We recommend collection of respiratory specimens for culture or molecular detection of respiratory pathogens, blood cultures, and urinary antigens for *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella* spp. in hospitalized patients with COVID-19 and suspected bacterial pneumonia—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

Empirical antibiotic treatment of suspected bacterial pneumonia alongside proper diagnostic procedures, should be considered in patients with COVID-19 with evidence of consolidative radiological lesions—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

In the case of empirical antibiotic treatment, selection of agents to be administered should follow standard practice for the treatment of bacterial pneumonia—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU



Question 7 *Should neutralizing monoclonal antibodies and non-steroid immunomodulators be administered to inpatients with COVID-19?*

Pending further results from RCTs, we recommend against the administration of neutralizing monoclonal antibodies in hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

We recommend considering tocilizumab administration in hospitalized patients with COVID-19 not responding to steroid treatment, with oxygen saturation < 92% on room air (including those already on supplementary oxygen), and with increased inflammatory markers* in the absence of a proven or suspected bacterial or fungal infection**—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

Pending further results from RCTs, baricitinib may be considered in addition to remdesivir in patients requiring high-flow oxygen or non-invasive mechanical ventilation who are not under steroid treatment (e.g., in the presence of contraindications to steroid use)—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Pending further results from large RCTs, we recommend against administration of other non-steroid immunomodulatory agents outside RCTs—*weak recommendation, very low certainty of evidence (for anakinra)*; *best practice recommendation for other agents (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

*In the RECOVERY trial, serum C-reactive protein ≥ 75 mg/L

**Clinicians should be aware of the following: (i) the 75 mg/L cutoff is based on results of the RECOVERY RCT; (ii) other markers of inflammation may be considered on a case-by-case basis (best practice recommendation); (iii) another best practice recommendation is to avoid tocilizumab administration in patients with severe immunosuppression or in those with other contraindications to tocilizumab administration (low platelet count; risk of gastrointestinal perforation; increase of transaminases > 5 times the upper limit of normal)

Question 8 *Should convalescent plasma be administered to inpatients with COVID-19?*

Pending further results from RCTs, currently we do not support the administration of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19 outside RCTs—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Pending further results from RCTs, currently we do not support the administration of anti-COVID-19 hyperimmune immunoglobulin preparations in hospitalized patients with COVID-19 outside RCTs—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question 9 *Should CPAP/NIV be employed for treating inpatients with COVID-19 with acute hypoxemic respiratory failure?*

Unless contraindicated, non-invasive ventilatory support by means of NIV or CPAP is feasible and safe in patients with acute respiratory failure secondary to COVID-19, and should be considered for patients in whom standard oxygen supplementation is not or no longer sufficient and who do not require immediate intubation—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

CPAP delivery systems allowing for PEEP titration should be preferred, and PEEP should not exceed 10 cmH₂O—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question 10 *When can an improved patient with COVID-19 be discharged from an acute care hospital?*

Clinically stable patients with COVID-19 who no longer require isolation (or who can be isolated outside the hospital) should be discharged from acute care hospitals when oxygen supplementation is no longer required or with a maximum requirement of low-flow oxygen at 2 L/min through nasal cannula (with the exception of patients already under oxygen supplementation at home at baseline or patients requiring initiation of long-term oxygen therapy after discharge), in line with common practice with other types of non-contagious lower respiratory tract infections, and provided there are no complications or other reasons that require continuation of hospitalization—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

For patients with COVID-19 still requiring isolation but who could be discharged from a clinical standpoint, isolation outside the hospital (at home, in community facilities, or in long-term facilities, according to the specific need for non-acute care of any given patient) should be supported and made feasible for as many patients as possible—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

COVID-19 coronavirus disease 2019, CPAP continuous positive airway pressure, NIV non-invasive ventilation, PEEP positive end-expiratory pressure, RCTs randomized controlled trials

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2022)
am 07.03.2022**

#	Suchfrage
1	[mh "COVID-19"]
2	[mh "SARS-CoV-2"]
3	[mh "Coronavirus Infections"]
4	(Covid* OR 2019ncov OR cov2 OR ncov19 OR sarscov* OR (ncov NEAR/3 2019) OR (ncov NEAR/3 19)):ti,ab,kw
5	(coronavir* OR (corona NEXT vir*) OR betacoronavir* OR (beta NEXT coronavir*) OR SARS*):ti,ab,kw
6	((cov*) NEAR/3 (novel OR new OR 2019 OR 19 OR infection* OR disease* OR wuhan OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
7	(wuhan AND (virus* OR viral OR viridae OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
8	("Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Severe Acute Respiratory Syndromes" OR "sudden acute respiratory syndrome" OR "severe acute respiratory infection" OR "severe acute respiratory infections" OR SARI):ti,ab,kw
9	{OR #1-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date Between Mar 2017 and Mar 2022

Systematic Reviews in PubMed am 07.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	COVID-19/therapy[MeSH Terms]
2	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp]
3	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
4	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
5	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
6	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
8	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR

#	Suchfrage
	"severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti]
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti] OR intervent*[ti] OR (standard*[ti] AND care[ti]) OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR "Antiviral Agents"[mj] OR immunotherap*[ti] OR Immunotherapy[mj])
11	#1 OR #2 OR #10
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
13	(#12) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#	Suchfrage
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 07.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	COVID-19/therapy[MeSH Terms]
2	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp]
3	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
4	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
5	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
6	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
8	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR "severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti])
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti] OR intervent*[ti] OR (standard*[ti] AND care[ti]) OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR "Antiviral Agents"[mj] OR immunotherap*[ti] OR Immunotherapy[mj])
11	#1 OR #2 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp])
13	(#12) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.04.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Abeldano Zuniga RA, Coca SM, Abeldano GF, Gonzalez-Villoria RAM.** Clinical effectiveness of drugs in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:17534666211007214.
2. **Al-Abdoun A, Bizanti A, Barbarawi M, Jabri A, Kumar A, Fashanu OE, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials* 2021;101:106272.
3. **Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(8):Cd014962. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014962>.
4. **Avni T, Leibovici L, Cohen I, Atamna A, Guz D, Paul M, et al.** Tocilizumab in the treatment of COVID-19: a meta-analysis. *QJM* 2021;114(8):577-586.
5. **Bassetti M, Giacobbe DR, Bruzzi P, Barisione E, Centanni S, Castaldo N, et al.** Clinical management of adult patients with COVID-19 outside intensive care units: guidelines from the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Infect Dis Ther* 2021;10(4):1837-1885.
6. **Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Tiwari P, et al.** Steroid therapy for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021;91(4).
7. **Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al.** Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2021;57(4):2100048.
8. **Chen CX, Hu F, Wei J, Yuan LT, Wen TM, Gale RP, et al.** Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Leukemia* 2021;35(6):1661-1670.
9. **Conti V, Corbi G, Sellitto C, Sabbatino F, Maci C, Bertini N, et al.** Effect of tocilizumab in reducing the mortality rate in COVID-19 patients: a systematic review with meta-analysis. *J Pers Med* 2021;11(7).
10. **Davidson M, Menon S, Chaimani A, Evrenoglou T, Ghosn L, Graña C, et al.** Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(1):Cd015308. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD015308>.
11. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte; S2e-Leitlinie, Version 22 [online]. AWMF-Registernummer 053-054. 04.02.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf.
12. **Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin**

- (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI).** Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: Living Guideline; S3-Leitlinie, Version 7 [online]. AWMF-Registernummer 113-001LG. 01.03.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf.
13. **Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al.** Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(3):Cd013881. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013881>.
 14. **Gupta S, Padappayil RP, Bansal A, Daouk S, Brown B.** Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Investig Med 2022;70(1):55-60.
 15. **Infectious Diseases Society of America (IDSA).** Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 8.0.0 [online]. 23.03.2022. Arlington (USA): IDSA; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v8.0.0.pdf>.
 16. **Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jorgensen CK, Barot E, et al.** Interventions for treatment of COVID-19: second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). PLoS One 2021;16(3):e0248132.
 17. **Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al.** Major update: remdesivir for adults with COVID-19 : a living systematic review and meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. Ann Intern Med 2021;174(5):663-672.
 18. **Kow CS, Hasan SS.** The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2021;77(8):1089-1094.
 19. **Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al.** SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013825. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013825.pub2>.
 20. **Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, Milionis H, Evangelou E, Kostikas K.** Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Respirology 2021;26(11):1027-1040.
 21. **Li H, Yan B, Gao R, Ren J, Yang J.** Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Int Immunopharmacol 2021;100:108121.

22. **Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH.** The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2021;96:107602.
23. **Malgie J, Schoones JW, Zeegers MP, Pijls BG.** Decreased mortality and increased side effects in COVID-19 patients treated with IL-6 receptor antagonists: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):21522.
24. **National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 54.0 [online]. 26.03.2022. Melbourne (AUS): National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/17ccd08e-f908-45f3-acd3-25a3794e260d/published_guideline_6202-54_0.pdf.
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19; version 23.0 [online]. 30.03.2022. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. (NICE guideline; Band 191). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>.
26. **Ngamprasertchai T, Kajeekul R, Sivakorn C, Ruenroegnboon N, Luvira V, Siripoon T, et al.** Efficacy and safety of immunomodulators in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Ther* 2022;11(1):231-248.
27. **Okoli GN, Rabbani R, Copstein L, Al-Juboory A, Askin N, Abou-Setta AM.** Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis (Lond)* 2021;53(9):691-699.
28. **Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Lal A, et al.** Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: a meta analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2021;199(3):239-248.
29. **Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al.** Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *Jama* 2021;326(6):499-518.
30. **Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al.** Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2980.
31. **Singh S, Khera D, Chugh A, Khera PS, Chugh VK.** Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(6):e048416.
32. **Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N.** Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med* 2021;47(6):641-652.
33. **Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al.** Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-1341.

34. **Tanni SE, Silvinato A, Floriano I, Bacha HA, Barbosa AN, Bernardo WM.** Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol* 2022;48(1):e20210393.
35. **Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T.** Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(8):1076-1082.
36. **Tu J, Mo X, Zhang X, Xun J, Chen X, Liu Y, et al.** Effects of different corticosteroid therapy on severe COVID-19 patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Respir Med* 2022;16(1):79-89.
37. **Vela D, Vela-Gaxha Z, Rexhepi M, Olloni R, Hyseni V, Nallbani R.** Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2021 [Epub ahead of print].
38. **Verdugo-Paiva F, Acuña MP, Solá I, Rada G.** Remdesivir for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Medwave* 2020;20(11):e8080.
39. **World Health Organization (WHO).** Living guidance for clinical management of COVID-19; WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2 [online]. 23.11.2021. Genf (SUI): WHO; 2021. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1394399/retrieve>.
40. **World Health Organization (WHO).** Therapeutics and COVID-19: living guideline; WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2 [online]. 03.03.2022. Genf (SUI): WHO; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1412704/retrieve>.
41. **Zhang C, Jin H, Wen YF, Yin G.** Efficacy of COVID-19 treatments: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health* 2021;9:729559.
42. **Zhang J, Chen C, Yang Y, Yang J.** Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(9):e28967.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>