

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	19
6.	Anhang	28
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	44
5.2	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	52
5.3	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....	59
5.4	Stellungnahme der Shionogi GmbH.....	65
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	69
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI).....	72
5.7	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	76
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO).....	82
D.	Anlagen.....	95
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	95
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	108

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.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist das Anwendungsgebiet der Post-Expositions-Prophylaxe. Die reine Prä-Expositions-Prophylaxe ist ohne nachweislichem bzw. bekannten Risikokontakt nicht erstattungsfähig. Als Primärprophylaxe ist diese nur soweit erstattungsfähig, als hierfür eigene Anspruchsgrundlagen im SGB V begründet werden (vg. zB § 20j SGB V).

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.10.2022):

Post-Expositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.²

2.1.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

² Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist das Anwendungsgebiet der Post-Expositions-Prophylaxe. Die reine Prä-Expositions-Prophylaxe ist ohne nachweislichem bzw. bekannten Risikokontakt nach SGB V nicht erstattungsfähig. Als Primärprophylaxe ist diese nur soweit erstattungsfähig, als hierfür eigene Anspruchsgrundlagen im SGB V begründet werden (vg. zB § 20j SGB V). Derzeit besteht lediglich eine zeitlich befristete Erstattungsfähigkeit durch die „Dritte Verordnung zur Änderung der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung“.

- 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

- 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

- 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

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. Im Vorliegenden Anwendungsgebiet sind bisher keine Arzneimittel zugelassen.

- zu 2. Grundsätzlich stellen die allgemein anerkannten Hygienemaßnahmen (wie z.B. Abstand einhalten, Hygiene-Maßnahmen beachten, Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen) nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Reduktion des Infektionsrisikos dar.
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- 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.

Derzeit beschränken sich die Maßnahmen zur Prävention einer COVID-19-Erkrankung auf die Reduktion der Expositionswahrscheinlichkeit durch allgemein anerkannte Hygienemaßnahmen, sowie auf den Einsatz der zugelassenen SARS-CoV-2-Schutzimpfungen. Außer einer möglichen Anordnung von Quarantäne, die primär zur Reduktion von weiteren Risikokontakten und nicht zur individuellen Behandlung eingesetzt wird, gibt es darüber hinaus keine Empfehlungen für Erwachsenen und Jugendlichen zur Prophylaxe von COVID-19. Hierbei existieren derzeit weder zugelassene pharmazeutische Optionen zur Post-Expositions-Prophylaxe einer COVID-19-Erkrankung noch nicht-medikamentöse Interventionen. In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA daher zum aktuellen Zeitpunkt beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie.

In Abgrenzung dazu wird die Situation ab dem erstmaligen Auftreten von Symptomen im Nachgang zu einer Exposition gegenüber SARS-CoV-2-Viren und dem Vorliegen eines positiven SARS-CoV-2 PCR-Tests als Ausbruch einer COVID-19-Erkrankung angesehen. Diese wäre nicht länger von der Zielstellung einer Prophylaxe abgedeckt, sondern würde im Sinne einer Behandlung der COVID-19-Erkrankung den Bedarf einer aktiven Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nach sich ziehen. Auch ist diese Konstellation nicht von dem hier zu bewertenden Anwendungsgebiet zur Post-Expositions-Prophylaxe umfasst.

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 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.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests aufweist, sind keine Aussagen zum Zusatznutzen einer Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab möglich. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab zur Post-Expositions-Prophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit 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.

Für Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, liegt für die Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie R10933-10987-COV-2069 (kurz: Studie COV-2069) vor.

Bei der Studie COV-2069 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung einer Prävention mit Casirivimab/Imdevimab bei asymptomatische Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die im eigenen Haushalt Kontakt zu einer an SARS-CoV-2 infizierten Person (Indexfall mit positivem SARS-CoV-2-Test) hatten. Der Einschluss der Kontaktperson musste innerhalb von 96 Stunden nach Probenentnahme für den diagnostischen Test des Indexfalls erfolgen. Zu Studieneinschluss wurde der Serostatus der Kontaktpersonen bzw. SARS-CoV-2-Antikörpern untersucht. Der Einschluss erfolgte jedoch unabhängig vom Ergebnis dieser Untersuchung, sodass sowohl Personen mit negativem, als auch solche mit positivem Serostatus in die Studie eingeschlossen werden konnten. Personen mit einem positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test oder positiven SARS-CoV-2-Serologietest zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Studieneinschluss waren hingegen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. In der Studie COV-2069 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz betrachtet; Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, waren aus der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 3298 Erwachsene, Jugendliche und Kinder eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab oder Placebo zugeordnet. Für die Zuordnung der Personen zu den Kohorten der Studie wurde das Ergebnis eines RT-qPCR-Tests des Zentrallabors, der zu Studienbeginn zusätzlich durchgeführt wurde, herangezogen. Je nach Ergebnis dieses RT-qPCR-Tests und des Alters wurden die Personen gemäß Studienplanung den Kohorten zugeteilt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für das zugelassene, hier zu bewertende AWG die Kohorten A (SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativ zu Studienbeginn, ≥ 12 Jahre) und B (SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiv zu Studienbeginn, ≥ 12 Jahre) als relevant erachtet und die Auswertungen zu Kohorte A und B separat betrachtet. Primärer Endpunkt der Studie war für Kohorte A der Anteil an Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion bzw. für Kohorte B der Anteil an Personen, die 14 Tage nach positivem RT-qPCR-Test eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion entwickeln. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und UEs.

Gemäß Fachinformation zu Casirivimab/Imdevimab sind bei Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen. Auf Basis der Angaben im Dossier ist unklar, mit welcher Virusvariante des SARS-CoV-2 die in die Studie COV-2069 eingeschlossenen Erwachsenen und Jugendlichen infiziert waren und für wie viele überhaupt eine Genotypisierung des Virus vorlag. Aufgrund des Durchführungszeitraums der Studie in einer früheren Welle der Pandemie (07/2020 bis 10/2021) ist anzunehmen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Erwachsenen und Jugendlichen mit Virusvarianten infiziert war, die vor der Verbreitung der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorherrschende Virusvariante Omikron kursierten.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens wurde in der Studie COV-2069 operationalisiert als eine Nachbeobachtungsstrategie. Zudem wurde aus Gründen der Verblindung im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht. Die Nachbeobachtung umfasste laut Studienprotokoll bis Tag 29 wöchentliche RT-qPCR-Tests auf SARS-CoV-2, die Erhebung von UEs, sowie im Falle eines positiven RT-qPCR-Test die Erhebung von Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19. Auch wenn aus den Angaben im Dossier nicht hervorgeht, ob die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Rahmen der Teilnahme an der Studie auf präventive Maßnahmen, wie z. B. im Haushalt eine Maske zu tragen oder räumliche Isolation, hingewiesen wurden, um das Risiko für eine SARS-CoV-2 Infektion zu reduzieren, wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Umsetzung von präventiven Maßnahmen in der Studie COV-2069 den Versorgungskontext widerspiegelt. Bei symptomatischer COVID-19-Erkrankung konnte eine Therapie gemäß lokalen Richtlinien nach Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes initiiert werden. Einschränkungen bezüglich der einzusetzenden Medikamente waren gemäß Studienplanung für symptomatische Patientinnen und Patienten nicht vorgesehen. Insgesamt stellt die Nachbeobachtungsstrategie in der Studie COV-2069 eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation in Deutschland

Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie COV-2069 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, sind 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.

Auch wenn keine zulassungsrechtliche Beschränkung der Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 auf Erwachsene und Jugendliche mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung vorliegt, besteht aus medizinischer und epidemiologischer Sicht für insbesondere diese Patientinnen und Patienten ein sinnvoller Einsatz der Post-Expositions-Prophylaxe. In der Studienpopulation lag das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 42 Jahren und bei etwa dreiviertel der Patientinnen und Patienten lagen keine Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung vor. Es wäre von besonderer Bedeutung gewesen, hierzu eine studienbasierte Einschätzung zu möglichen Effekten zu erhalten.

Insgesamt liegen keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit einer ausreichenden Immunisierung vor, und Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf waren in der Studie unterrepräsentiert. Des Weiteren ist unklar, gegenüber welcher Virusvariante die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ausgesetzt 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 bezüglich der Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation wird die vorliegende Studie herangezogen.

Aufteilung der Patientenpopulation

Die Patientenpopulationen der COV-2069-Studie unterscheiden sich derartig, dass eine Aufteilung der Gesamtpopulation in verschiedene Patientenpopulationen als sinnvoll erachtet wird. Insbesondere hinsichtlich der Immunisierung und des Serostatus lassen sich die Populationen soweit abgrenzen, dass insgesamt drei Patientenpopulationen (a, b und c) voneinander unterschieden werden müssen.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) des Robert Koch Institut (RKI) empfehlen bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe die aktuelle epidemiologische Lage und die Neutralisationsaktivität gegen die einzelnen Virusvarianten zu berücksichtigen. Demnach sieht der G-BA es als gerechtfertigt an, zusätzlich für 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 anhand von *in vitro* Neutralisationstests aufweist, eine separate Patientenpopulation zu bilden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b)

Mortalität

Für Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung zeigt sich in der Studie COV-2069 für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Kohorte A und B).

Morbidität

Symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen (breite Definition; CDC-Definition; mittels RT-qPCR-Test nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion)

Für eine symptomatische SARS-CoV-2 Infektion musste gemäß Studienplanung ein positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test des Zentrallabors innerhalb der 28-tägigen Beobachtungsdauer für Morbiditätsendpunkte vorliegen, in Verbindung mit dem Auftreten von Symptomen innerhalb von ± 14 Tagen des positiven Testergebnisses. Die Symptome konnten hierbei auch außerhalb der Beobachtungsdauer auftreten. Zu dem Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2-Infektion wurden drei verschiedene Operationalisierungen vorgelegt, die auf unterschiedlichen Kriterien für das Vorliegen von Symptomen beruhen: breite Definition, enge Definition und *Center for Disease Control and Prevention* (CDC)-Definition. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die symptomatische SARS-CoV-2-Infektion operationalisiert mittels der breiten Definition herangezogen. Diese Operationalisierung umfasst eine größere Anzahl an möglichen COVID-19-Symptomen und bildet somit das klinisch variable Bild von COVID-19 besser ab. Die breite Definition entspricht auch der primären Definition gemäß Studienplanung. Darüber hinaus werden ergänzend auch die Auswertungen der CDC-Definition sowie mittels RT-qPCR-Test nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion unabhängig von Symptomen dargestellt. Letztere Operationalisierung liefert für das vorliegende Anwendungsgebiet der Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 über die symptomatische SARS-CoV-2-Infektion hinausgehende Informationen.

Durch die hier gewählten Operationalisierungen einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion werden Symptome unterschiedlicher Schweregrade abgedeckt, wobei auch das alleinige Vorhandensein vergleichsweise milder Symptome (z.B. Laufende Nase oder Niesen) als Ereignis gewertet wurde. Insgesamt werden die in den Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2 Infektion eingehenden Ereignisse als eher nicht schwerwiegend eingestuft.

In der Studie COV-2069 zeigt sich für den Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) sowohl in Kohorte A, als auch in Kohorte B ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Die Ergebnisse zwischen der CDC- und der breiten Definition sind für den Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2-Infektion jeweils vergleichbar.

In Kohorte A zeigt sich außerdem dieser positive Effekt auch im ergänzend dargestellten Anteil der Personen mit positivem SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test unabhängig von Symptomen.

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.

In Kohorte A der Studie COV-2069 zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, während sich in Kohorte B ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab ableiten lässt.

Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Bei der Erhebung der schwerwiegenden UEs (SUEs) und der schweren UEs wurden in der Studie COV-2069 erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Es bleibt unklar, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab nicht verwertbar sind.

Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und häufigen schweren UEs werden angesichts des geringen Anteils an Personen mit Ereignis jedoch keine negativen Effekte von Casirivimab/Imdevimab in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab infrage stellen können.

Abbruch wegen UEs

In der Studie COV-2069 traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf (Kohorte A und B).

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung der Post-Expositions-Prophylaxe mit Casirivimab/Imdevimab liegt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie COV-2069 zugrunde, bei der Casirivimab/Imdevimab gegenüber Placebo verglichen wurde.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich im Gesamtüberlegen kein statistisch signifikanter Unterschied (Kohorte A und B). Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

Für den Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab (Kohorte A und B). Dieser Vorteil kann im Ausmaß nur als gering eingeschätzt werden, da durch die hier gewählten Operationalisierungen auch milde Symptome (z.B. Laufende Nase oder Niesen)

eingeflossen sind. Insgesamt werden die in den Endpunkt symptomatische SARS-CoV-2 Infektion eingehenden Ereignisse als eher nicht schwerwiegend eingestuft.

Auch für den Endpunkt Hospitalisierung (in Kohorte B) lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab feststellen.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Obwohl die Gesamtraten von SUEs und schweren SUEs für die Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab nicht bewertbar sind, sind auf der Grundlage der Ergebnisse für häufige SUEs und häufige schwere SUEs angesichts des geringen Anteils von Personen mit Ereignissen keine Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab in einem Ausmaß zu erwarten, die den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab in Frage stellen könnten. Abbrüche wegen UE traten in der Studie nicht auf.

Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in der Kategorie Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse und primär auf Basis der positiven Effekte in dem Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 wird für Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, für die Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab ein geringer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Studie COV-2069.

Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland.

So wurde in die der Bewertung zugrundeliegenden Studie COV-2069 eine sehr breite Studienpopulation eingeschlossen. Unter Berücksichtigung des derzeit hohen Immunisierungsstatus in der deutschen Bevölkerung würde im deutschen Versorgungskontext der Einsatz des Post-Expositions-Prophylaxe insbesondere für diejenigen Patientinnen und Patienten in Erwägung gezogen werden, die trotz der Immunisierung ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf haben. Der Anteil der nach derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse in der klinischen Versorgungspraxis als Risikogruppen angesehenen Patientinnen und Patienten lag in der Studie COV-2069 nur bei etwa 25 Prozent.

Auch werden durch die in der Studie gewählten Operationalisierungen einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion Symptome unterschiedlicher Schweregrade abgedeckt, wobei auch das alleinige Vorhandensein vergleichsweise milder Symptome (z.B. Laufende Nase oder Niesen) bereits als Ereignis gewertet wurde.

Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext, die in der Gesamtschau für die Aussagesicherheit die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen rechtfertigen.

- 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für 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, sind auf Basis der Studie COV-2069 keine Aussagen zum Zusatznutzen einer Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab möglich, da in der Studie ausschließlich Personen ohne Impfschutz untersucht wurden. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab zur Post-Expositions-Prophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit 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 Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Das hier bewertete Anwendungsgebiet umfasst innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets ausschließlich die Post-Expositionsprophylaxe von COVID-19.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden in Abhängigkeit von Virusvarianten und dem Immunisierungsstatus drei Patientengruppen unterschieden.

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das beobachtende Abwarten bestimmt.

Für Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests aufweist, liegen für die Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab zur Post-Expositions-Prophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das beobachtende Abwarten bestimmt. Für die Nutzenbewertung liegen für Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, die Ergebnisse der RCT COV-2069 vor.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede aufgetreten. Zusammenfassend zeigen sich bei der Morbidität statistisch signifikante Vorteile bei der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 sowie bei der symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion, die ihren Ausmaß als gering eingestuft werden.

Lebensqualitätsdaten wurden nicht erhoben. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen insgesamt die Ergebnisse keine Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab erwarten, die in ihrem Ausmaß den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab in der Morbidität in Frage stellen könnten. Aufgrund der breiten Studienpopulation sowie den daraus resultierenden Limitationen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext verbleiben insgesamt Unsicherheiten.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, für die Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Zu Patientengruppe c)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das beobachtende Abwarten bestimmt.

Für Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg und vollständiger Immunisierung, liegen für die Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab zur Post-Expositions-Prophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit 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 RKI³ 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 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. (*Populationen b und c*)

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 entsprechend auch in der *Patientenpopulation a* keine Patientin oder Patient für eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab in Frage.

³ [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(15.09.2022\)](#)

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: 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.

2.4 Therapiekosten

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulationen a) bis c)				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Casirivimab/ Imdevimab	600 mg				1 x 600 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulationen a) bis c)					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

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					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2022

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 zur Prophylaxe bei einem nicht mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patienten mit einem erhöhten Risiko eines schweren Verlaufs beträgt 150 €.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Casirivimab/ Imdevimab	Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern bei einem nicht mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizierten Patienten mit einem erhöhten Risiko eines schweren Verlaufs	1	150,00 €	150,00 €

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

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

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 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

- d) 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.

- e) 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.

- f) 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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

- 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	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	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 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-47), sofern nicht anders indiziert.

- 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	∅	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 ∅: 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

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)	1174	3 (0,3)	1143	1(0,1)	2,92 [0,30; 28,04]; 0,530
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test 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) ⁵
Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	1174	15 (1,3)	1143	78 (6,8)	0,19 [0,11; 0,32]; < 0,001 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)	1174	9 (0,8)	1143	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)	1174	56 (4,8)	1143	145 (12,7)	0,38 [0,28; 0,51]; < 0,001 AD: 7,9 %

⁵ Nur bei statistisch signifikanten Ergebnissen.

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) ⁵
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)	1174	0 (0)	1143	1 (0,1)	0,32 [0,01;7,96] ^b ; 0,369
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	165	0 (0)	171	4 (2,3)	- ^c ; 0,049 AD: 2,3 %

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					

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
keine verwertbaren Daten ^d					
Abbruch wegen UEs					
Kohorte A (negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	1439	0	1428	0	–
Kohorte B (positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn)	165	0	170	0	–
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	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	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 ∅: 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 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-Virusvarianten⁶ 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

⁶ [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(15.09.2022\)](#)

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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.



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	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	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
∅: 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	∅	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
∅: 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

Gesamtmortalität (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) ²

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	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	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

∅: 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. Juni 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



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab (Postexpositionsprophylaxe einer 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-809)

Modul 1

(PDF 826,73 kB)

Modul 2

(PDF 446,85 kB)

Modul 3A

(PDF 1,07 MB)

Modul 4A

(PDF 2,89 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 11,71 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,15 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/818/>

15.07.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab (Postexpositionsprophylaxe einer COVID-19 Infektion) Ronapreve wird angewendet zur Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg zur Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Casirivimab/Imdevimab:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Juli 2021

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 803,70 kB)

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-809*). 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 beigelegt 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 (Postexpositionsprophylaxe einer COVID-19 Infektion)
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
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
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)*	06.08.2022

*verfristet

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
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
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH ⁷						
Fr. Surmund	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Jah	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH ⁷						
Hr. Bellmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Löffler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

⁷ Teilnehmer der gemeinsamen mündlichen Anhörung zu den Verfahren Casivirimab-Imdevimab D-809 (AWG A) und D-810 (AWG B); schriftliche Stellungnahme nur für AWG B eingereicht

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® (Postexpositionsprophylaxe von COVID-19) 2022-04-15-D-809
Stellungnahme von	Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

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 „Postexpositionsprophylaxe von COVID-19“ Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) ist die erste Kombination zweier neutralisierender monoklonaler Antikörper, die eine reguläre EMA-Zulassung zur „Postexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht“ 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 somit 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 „Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht“ wurden die bedeutsamen Vorteile von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ belegt. Diese lassen sich wie folgt zusammenfassen: • Die Einmalgabe von Casirivimab/Imdevimab als Postexpositionsprophylaxe zeigt eine beträchtliche Reduktion des Anteils an Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion, sowohl mit,	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
als auch ohne Symptomatik. Somit verhindern Casirivimab/Imdevimab effektiv Infektionen und COVID-19-Erkrankungen. • Die Wirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab ist unabhängig vom Serostatus – sowohl seropositive als auch seronegative Patienten profitieren von Casirivimab/Imdevimab als Postexpositionsprophylaxe. • Casirivimab/Imdevimab reduzieren Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19. • 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 den regulatorischen Behörden national und international geteilt. Daraus leiten sich die aktuellen Empfehlungen zur jeweiligen Anwendung ab.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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.	
C. Einschränkung der Studienpopulation aufgrund des Immunstatus Zu Studienbeginn der COV-2069 wurde der Serostatus durch serologische Immunassays (Nachweis von Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 S-Protein [IgA und IgG] und N-Protein [IgG]) bestimmt. 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 Person infiziert oder geimpft war, erfolgt somit nicht und spielt für eine individuelle Therapieentscheidung für oder gegen den Einsatz keine Rolle. Die betroffene Person wird immer individuell betrachtet. Dies schließt u. a. den Impfstatus/vorherige Infektion (Zeitpunkt/Variante), Abstand zur Impfung/Infektion, immuninvasive Erregereigenschaften sowie Risikofaktoren ein. Die Aussage zum Serostatus ist teilweise schwer zu interpretieren. Eine Person mit IgA kann akut infiziert sein, aber auch ein persistierendes IgA haben. Eine Person 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 begriffen sind. Mit der Studie COV-2069 legen wir Daten vor, die zeigen, dass alle Studienteilnehmer unabhängig von ihrem Serostatus zu Studienbeginn	Für die Nutzenbewertung liegen für Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, die Ergebnisse der RCT COV-2069 vor. In der Gesamtschau wird für Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, für die Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von einer Postexpositionsprophylaxe mit Casirivimab/Imdevimab profitieren. Das Risiko eine symptomatische Infektion zu entwickeln war für Personen mit negativem SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test zu Studienbeginn (Kohorte A) um 81 % reduziert (Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo: 15/1174 vs. 78/1143, RR = 0,19; 95 %-KI [0,11; 0,32]; $p < 0,0001$). In der Kohorte A waren 23,5 % im Casirivimab/Imdevimab-Arm und 22 % im Placebo-Arm seropositiv. 2/276 (0,7 %) mit Casirivimab/Imdevimab behandelte Personen vs. 6/251 (2,4 %) mit Placebo behandelte Personen mit positivem Serostatus zu Studienbeginn entwickelten eine symptomatische Infektion. Dies entspricht einer Risikoreduktion für eine symptomatische Infektion von 70 %. Die Ergebnisse der COV-2069 zeigen auch, dass auch in der Kohorte B (SARS-CoV-2-positiv zu Studienbeginn) das Risiko für eine symptomatische Infektion innerhalb von 14 Tagen nach positiver RT-qPCR unabhängig vom Serostatus der Personen durch eine einmalige Casirivimab/Imdevimab-Gabe um 39 % reduziert wird (Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo: 35/165 vs. 59/171, (RR = 0,61; 95 %-KI [0,43; 0,88]; $p = 0,0067$)). Unter den wenigen seropositiven Personen entwickelten 3/49 im Casirivimab/Imdevimab-Arm und 6/43 im Placebo-Arm eine symptomatische Infektion innerhalb von 14 Tagen nach positiver RT-qPCR. Obwohl in Kohorte B die Zahl der seropositiven Personen sehr gering ist, ist der Behandlungseffekt konsistent. Alle Personen unabhängig von ihrem Serostatus profitieren. Es gibt keine Hinweise, dass Personen mit einem positiven Serostatus nicht 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	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Situation der Pandemie formuliert, sind also in der Form so nicht begründet. <u>Fazit:</u> Casirivimab/Imdevimab hat die Wirksamkeit sowohl für seronegative als auch für seropositive Personen belegt und reduziert signifikant das Risiko für eine symptomatische Infektion.	
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 zukünftigen Patientenpopulation ist aus unserer Sicht jedoch nicht sachgemäß.	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 <i>in vitro</i> Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI⁸ 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 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. (<i>Populationen b und c</i>) 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

⁸ [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(15.09.2022\)](#)

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 <i>in vitro</i> Neutralisationstests besitzt, kommt derzeit entsprechend auch in der <i>Patientenpopulation</i> a 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 der Gilead Sciences GmbH

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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-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	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
	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 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	

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-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 Falldefinitions-kategorien 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 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	

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)
	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 der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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 Postexpositionsprophylaxe der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem zugelassenen Produkt im Anwendungsgebiet COVID-19 (Sotrovimab) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 VerFO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.	Wird 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. 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	Wird zur Kenntnis genommen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 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	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 <i>in vitro</i> Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI⁹ 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 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. (<i>Populationen b und c</i>) 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

⁹ [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(15.09.2022\)](#)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	berücksichtigen sind. Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 keine ausreichende Wirksamkeit anhand von <i>in vitro</i> Neutralisationstests besitzt, kommt derzeit entsprechend auch in der <i>Patientenpopulation a</i> keine Patientin oder Patient für eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab in Frage.
Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Auf S. 45 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 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. 46 der Bewertung mögliche Vorgehensweisen zu einer Abschätzung der Anzahl	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 <i>in vitro</i> Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI¹⁰ 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 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. (<i>Populationen b und c</i>) 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

¹⁰ [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(15.09.2022\)](#)

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	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 <i>in vitro</i> Neutralisationstests besitzt, kommt derzeit entsprechend auch in der <i>Patientenpopulation</i> a keine Patientin oder Patient für eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab in Frage.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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

5.4 Stellungnahme der Shionogi GmbH

Datum	03.08.2022
Stellungnahme zu	Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)
Stellungnahme von	Shionogi GmbH 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 und Postexpositionsprophylaxe 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 „Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht“ teil. Der Bewertung des IQWiG (Auftrag: A22-47) auf Basis des eingereichten Dossiers des pharmazeutischen Unternehmens lässt sich auf Seite 50 Folgendes entnehmen: „Allerdings führt dies nicht per se dazu, dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die gemäß Dossievorlage anzugeben ist, nicht schätzbar ist. Ein möglicher Ansatz zur Schätzung der Patientenzahl ist, Annahmen zu treffen und der Unsicherheit mittels Spannen zumindest teilweise Rechnung zu tragen.“ „Insgesamt ist es laut Dossievorlage erforderlich, dass der pU eine Schätzung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liefert.“	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 <i>in vitro</i> Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI¹¹ 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 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. (<i>Populationen b und c</i>) 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 <i>in vitro</i> Neutralisationstests besitzt, kommt derzeit entsprechend auch in der <i>Patientenpopulation a</i>

¹¹ [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(15.09.2022\)](#)

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Allgemeinen stimmt Shionogi diesen Aussagen des IQWiG zum Thema Schätzung der GKV-Zielpopulation zu, aber momentan ist eine belastbare Schätzung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Sonderfall COVID-19 nicht möglich. Eine valide Schätzung ist u.a. dadurch nicht durchführbar, da zum Beispiel im Zeitraum der Dossiererstellung durch den pharmazeutischen Unternehmer bis zum G-BA-Beschluss die Inzidenz von COVID-19 innerhalb kürzester Zeit aufgrund von neuen SARS-CoV-2 Varianten dramatisch steigen oder fallen kann. Aus Sicht von Shionogi sollte die Schätzung einer potenziellen GKV-Zielpopulation gegebenenfalls Bestandteil der Verhandlungen mit dem GKV-SV sein.	keine Patientin oder Patient für eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab in Frage.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der 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 Sharp & Dohme GmbH

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.	Obwohl die Gesamtraten von SUEs und schweren SUEs für die Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab nicht bewertbar sind, sind auf der Grundlage der Ergebnisse für häufige SUEs und häufige schwere SUEs angesichts des geringen Anteils von Personen mit Ereignissen keine Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab in einem Ausmaß zu erwarten, die den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab in Frage stellen könnten. Abbrüche wegen UE traten in der Studie nicht auf .

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die DGI schließt sich der Bewertung des IQWiG für einen Zusatznutzens der Antikörpertherapie mit Casirivimab / Imdevimab in der Postexpositionsprophylaxe von COVID-19. an	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (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)
S. 58, Tabelle 16	Anmerkung: „Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung - negativer SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen - positiver SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ Die Differenzierung in Patienten mit negativem oder positivem SARS-CoV- PCR – Test vor einer Postexpositionsprophylaxe mit monoklonalen Antikörpern entspricht nicht der klinischen Praxis. Dagegen sprechen folgende Gründe: - Eine Antikörpertherapie sollte so schnell wie möglich nach einer SARS-CoV-2 Exposition gestartet werden. - Die Bestimmung der SARS-CoV-2 RNA mittels PCR ist nicht überall tagesaktuell verfügbar. Das Warten auf ein Testergebnis wäre deshalb potentiell mit Nachteilen für Patienten verbunden.	g) <u>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.</u> h) <u>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.</u> i) <u>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.</u>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (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)
	Vorgeschlagene Änderung: Die Unterscheidung zwischen Patienten mit positivem und negativem SARS-CoV-2 PCR- Test sollte in der Bewertung entfallen.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme des Verbandesforschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

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

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 zur Postexpositionsprophylaxe der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG unterscheidet in seiner Bewertung zwischen der Patient:innengruppe der Erwachsenen und Jugendlichen mit vollständiger Immunisierung, für die es aufgrund fehlender Daten einen Zusatznutzen als nicht belegt sieht, und der Patient:innengruppe der Erwachsenen und Jugendlichen ohne vollständige Immunisierung. Für Letztere differenziert das Institut zudem in ebenjene Patient:innen, die einen negativen PCR-Test vorweisen und sieht hier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, wogegen bei Vorliegen eines positiven PCR-Test lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen wird. Das IQWiG zeigt in der Gesamtschau ausschließlich positive Effekte bei der symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion und bei der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers 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	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hohen Unsicherheit bzgl. der vorherrschenden Virusvarianten nicht möglich ist. Eine Spanne könnte sich möglicherweise aufzeigen lassen, 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.	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 <i>in vitro</i> Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI¹² 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 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. (Populationen b und c) 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 <i>in vitro</i> Neutralisationstests besitzt, kommt derzeit entsprechend auch in der <i>Patientenpopulation a</i> keine Patientin oder Patient für eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab in Frage.

¹² [Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 \(COVID-19\) \(15.09.2022\)](#)

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den 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	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)

Datum	5. August 2022
Stellungnahme zu	Casirivimab / Imdevimab (Ronapreve®) Postexpositionsprophylaxe
Stellungnahme von	DGHO, AGIHO

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 Personen nach Kontakt mit SARS-CoV-2-Infizierten ist das erste Verfahren für ein Arzneimittel zur Postexpositionsprophylaxe bei COVID-19. Casirivimab / Imdevimab ist zugelassen zur Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. <i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i> <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>Ergebnissicherheit</th><th>weitere Subpopulationen</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> <tr> <td rowspan="2">-</td><td rowspan="2">Beobachtendes Abwarten</td><td rowspan="2">erheblich</td><td rowspan="2">Beleg</td><td>ohne vollständige Immunisierung - PCR negativ</td><td>beträchtlich</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> <tr> <td>ohne vollständige Immunisierung - PCR positiv</td><td>gering</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Beobachtendes Abwarten	erheblich	Beleg	ohne vollständige Immunisierung - PCR negativ	beträchtlich	Anhaltspunkt	ohne vollständige Immunisierung - PCR positiv	gering	Anhaltspunkt	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
-	Beobachtendes Abwarten	erheblich	Beleg	ohne vollständige Immunisierung - PCR negativ	beträchtlich	Anhaltspunkt																								
				ohne vollständige Immunisierung - PCR positiv	gering	Anhaltspunkt																								

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)
				mit vollständiger Immunisierung	nicht belegt	-
Unsere Anmerkungen sind: • Das Konzept der Postexpositionsprophylaxe bei Personen nach Kontakt mit SARS-CoV-2-Infizierten wurde vor der breiten Verfügbarkeit wirksamer Impfstoffe entwickelt. • Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Casirivimab / Imdevimab ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COV-2069. • Casirivimab / Imdevimab führte zu einer signifikanten Senkung der Rate an Infektionen mit SARS-CoV-2 und der Hospitalisierungsrate. Die Mortalität war niedrig und nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. • Die Verträglichkeit von Casirivimab / Imdevimab war gut, die Rate unerwünschter Ereignisse lag niedriger als im Placebo-Arm. Unklar ist, ob und in welchem Maße es eine Wirksamkeit von Casirivimab / Imdevimab bei neuen Varianten von SARS-CoV-2 gibt. Beim Vorherrschen der Omikron-Varianten BA.5 und BA.4 wird der Einsatz von Casirivimab / Imdevimab derzeit nicht empfohlen.						

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)
2. Einleitung SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei fast 600.000.000 Personen dokumentiert, über 6.400.000 Pat. sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigen, dass in Deutschland über 31.000.000 Personen an COVID-19 erkrankt und über 144.000 verstorben sind [2]. Ausgelöst wurde die Pandemie in Deutschland zu Beginn 2021 durch den Wildtyp von SARS-CoV-2, gefolgt von der Variante B.1.1.7 (Alpha), die im August 2021 von der Variante B.1.617.2 (Delta) verdrängt wurde. Ab Ende 2021 dominierte die Variante B.1.1.529 (Omikron) BA.1, abgelöst von der Omikron-Sublinie BA.2. Seit der 23. Kalenderwoche dominiert BA.5 in Deutschland mit etwa 90% der Fälle, dazu kommt ein konstanter Anteil von BA.4-Infektionen mit 5-6% [3]. Die zugelassenen Schutzimpfungen verhindern die Infektion nicht, reduzieren aber das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 70-95%. Auffrischimpfungen (Booster) können die Immunantwort verbessern und werden in Deutschland empfohlen. Immunsupprimierte Pat. haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [4]. Betroffen sind vor allem immundefiziente Pat. Diese Pat. gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 [5, 6].	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers 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)
3. Stand des Wissens Zahlreiche Studien haben Pat. mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 identifiziert. Zu den Risikofaktoren gehören u. a. höheres Alter, Adipositas mit BMI >25 bzw. 30, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, Immunsuppression, aktive Krebserkrankung und der Status „nicht geimpft“ [7]. Das Vorliegen mehrerer Faktoren steigert dieses Risiko. Die Postexpositionsprophylaxe wird u. a. bei HIV-Infektionen praktiziert. Sie beruht auf dem Konzept, dass eine frühzeitige Therapie bei geringer Viruslast den Ausbruch einer Infektion verhindern kann. Casirivimab (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.	Wird 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)																								
Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Casirivimab / Imdevimab zur Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung einer SARS-CoV-2-Erkrankung <table> <tr> <th rowspan="2">Studie¹</th><th rowspan="2">Personen²</th><th rowspan="2">Kontrolle</th><th rowspan="2">Neue Therapie</th><th rowspan="2">N³</th><th colspan="3">SARS-CoV-2 Infektion⁴</th><th rowspan="2">Mortalität ⁵</th></tr> <tr> <th>unabhängig von Symptomen</th><th>symptomatisch</th><th>Hospitalisierung⁶</th></tr> <tr> <td>COV-2069 [8]</td><td>Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person</td><td>Placebo</td><td>Casirivimab Imdevimab 600 + 600 mg</td><td>2067 (1:1)</td><td>12,7 vs 4,8⁷ 0,38⁶ p < 0,0001</td><td>6,8 vs 1,3 0,19 p < 0,0001</td><td>1,0 vs 0,1 0,08 p < 0,0001</td><td>0 vs 0 p = 1,000</td></tr> </table> ¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Personen, Randomisierung in Klammern; ⁴ Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis Tag 29, als Rate in %; ⁵ Mortalität – Sterblichkeit bis Tag 29, als Rate in %; ⁶ Hospitalisierung - Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für neue Therapie;					Studie ¹	Personen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	SARS-CoV-2 Infektion ⁴			Mortalität ⁵	unabhängig von Symptomen	symptomatisch	Hospitalisierung ⁶	COV-2069 [8]	Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person	Placebo	Casirivimab Imdevimab 600 + 600 mg	2067 (1:1)	12,7 vs 4,8 ⁷ 0,38 ⁶ p < 0,0001	6,8 vs 1,3 0,19 p < 0,0001	1,0 vs 0,1 0,08 p < 0,0001	0 vs 0 p = 1,000				
Studie ¹	Personen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³						SARS-CoV-2 Infektion ⁴				Mortalität ⁵															
					unabhängig von Symptomen	symptomatisch	Hospitalisierung ⁶																						
COV-2069 [8]	Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person	Placebo	Casirivimab Imdevimab 600 + 600 mg	2067 (1:1)	12,7 vs 4,8 ⁷ 0,38 ⁶ p < 0,0001	6,8 vs 1,3 0,19 p < 0,0001	1,0 vs 0,1 0,08 p < 0,0001	0 vs 0 p = 1,000																					

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 ein beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens.	Wird zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrischen, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COV-2069. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Eingeschlossen wurden Personen nach SARS-CoV-2-Exposition. Das mittlere Alter lag bei 42 Jahren. Die Studie wurde von Juli 2020 bis Oktober 2021 durchgeführt. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].	Wird zur Kenntnis genommen.

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. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Bis einschl. Tag 29 verstarben keine Pat. Bis einschl. Tag 225 verstarben 2 Pat. im Verum- und 1 Pat. im Placebo-Arm.	Wird zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. SARS-CoV-2-Infektion Der Anteil von Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektionen war primärer Endpunkt der Studie. Durch die Postexpositionsprophylaxe wurde die Rate infizierter Personen signifikant gesenkt (HR 0,38; $p < 0,0001$). Die Number to Treat lag bei 13.	Wird zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 2. Hospitalisierung Hospitalisierung einschl. Notaufnahmebesuch, Notfallambulanzbesuch oder Tod durch jegliche Ursache war einer der sekundären Studienendpunkte der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von	Wird zur Kenntnis genommen.

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)
	Casirivimab / Imdevimab (Hazard Ratio 0,08; $p < 0,0001$). Die Anzahl von Hospitalisierungen lag im Placebo-Arm bei 1%.	
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität Als Endpunkt zur Bewertung der Lebensqualität wurde die Anzahl der „Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ ausgewertet. Bei Personen im Verum-Arm lag der Durchschnitt bei 0,14 vs 0,52 Tagen im Placebo-Arm.	Wird zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Die Rate von unerwünschten Ereignissen lag unter Casirivimab / Imdevimab niedriger als im Placebo-Arm (29,0 vs 20,2%). Am häufigsten traten in beiden Gruppen Kopfschmerzen und Schmerzen an der Injektionsstelle auf.	Wird zur Kenntnis genommen.

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. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die vom IQWiG vorgeschlagene Subgruppenbildung ist Hypothesen-generierend, die Studie war nicht auf den Nachweis von Unterschieden in den vorgeschlagenen Subgruppen angelegt. Der Begriff „vollständige Immunisierung“ ist für eine Subgruppenbildung nicht ausreichend. Hier müsste auch der Genesenenstatus und der zeitliche Abstand zur letzten Impfung berücksichtigt werden.	Wird zur Kenntnis genommen.
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Die einmalige Gabe von Casirivimab / Imdevimab führte zu einer signifikanten Reduktion von SARS-CoV-2 Infektionen und von Hospitalisierung bzw. Besuchen in der Notaufnahme. Die Mortalität wurde nicht beeinflusst, lag auch im Kontrollarm sehr niedrig. <u>Einschlusskriterien</u>	Für Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests aufweist, liegen für die Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Für diese Patientenpopulation ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab zur Post-Expositions-Prophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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)
	Die Zulassungsstudie schloss alle Personen nach Kontakt mit SARS-CoV-2-Infizierten ein. Beim heutigen Stand des Wissens würde eine solche Studie vielleicht auf die vulnerablen Personen fokussiert. <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 [9]. <u>Wirksamkeit bei Personen mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2</u> Die Zulassungsstudie schloss alle Personen nach Kontakt mit SARS-CoV-2-Infizierten ein. Beim heutigen Stand des Wissens würde eine Stratifikation nach dem Immunstatus sinnvoll sein.	In der Gesamtschau wird für Erwachsene und Jugendliche ohne vollständige Immunisierung nach Exposition gegenüber Virusvarianten, für die Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, für die Post-Expositions-Prophylaxe von COVID-19 mit Casirivimab/Imdevimab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet. [...] Die Virusvarianten, bei denen Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit zeigen konnte, zirkulieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht 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: 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)
	Die frühe Nutzenbewertung von Casirivimab / Imdevimab findet im „luftleeren“ Raum statt, nachdem diese Antikörperkombination eine Infektion mit den derzeit vorherrschenden Virusvarianten wohl nicht beeinflusst.	

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. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ et al.: Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med 385:1184-1195, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2109682
10. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 384:238-251, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002)
11. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.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

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 Klangschaale 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-127 Casirivimab/Imdevimab

Stand: Juli 2022

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

Casirivimab/Imdevimab Postexpositionsprophylaxe von 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	keine
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet Postexpositionsprophylaxe von COVID-19
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.
	Bisher kein zugelassenes Arzneimittel in dem relevanten Anwendungsgebiet.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2021-B-127 Casirivimab/Imdevimab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	15
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCP	Health care personnel
HR	Hazard Ratio
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PAPRs	powered air-purifying respirators
PPE	personal protective equipment
RR	Relatives Risiko
RT-PCR	Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UV	ultraviolet
UVGI	UV germicidal irradiation
VHP	vaporized hydrogen peroxide
VRI	viral respiratory infection
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Post-Expositions-Prophylaxe zur Reduktion des Risikos einer COVID-19 Infektion (laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektion mit Symptomen) bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind 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 *Prä- oder Post-Expositions-Prophylaxe einer COVID-19-Erkrankung* 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), MEDLINE (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 25.06.2021 durchgeführt, die folgende am 27.01.2022. 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 1513 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 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2022 [2].

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 51.0

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: trifft zu;
- 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: 18.02.2022

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

7. Chemoprophylaxis

7.1. Casirivimab plus imdevimab (REGEN-COV) for post-exposure prophylaxis

Conditional recommendation

Consider using subcutaneous casirivimab plus imdevimab as prophylaxis in seronegative or PCR-negative close household contacts of individuals with confirmed COVID-19.

The use of prophylactic casirivimab plus imdevimab probably reduces the risk of symptomatic and asymptomatic COVID-19 infection in seronegative household contacts of individuals with confirmed COVID-19 when used within 4 days of exposure. In settings for which serology testing is not readily available, consider using in unvaccinated household contacts who return a negative PCR result and who are considered unlikely to have had previous SARS-CoV-2 infection.

Results are based on one trial, in which 1200 mg of casirivimab plus imdevimab (600 mg of each) was administered subcutaneously to close household contacts of individuals with confirmed COVID-19 [571]. Participants were healthy individuals aged 12 years or older who were seronegative for SARS-CoV-2 antibodies at the time of treatment.

The following should be considered when determining the appropriateness of treatment:

- *Vaccinated individuals were excluded from the trial—the ability of casirivimab plus imdevimab to prevent COVID-19 infection in this population is not known.*
- *The effectiveness of casirivimab plus imdevimab in preventing COVID-19 infection in patients who are seropositive to SARS-CoV-2 antibodies or who are immunosuppressed is not known.*
- *In individuals who go on to develop COVID-19, the impact of prophylactic casirivimab plus imdevimab on subsequent outcomes of interest, such as hospitalisation, requirement of supplemental oxygen or mortality, is not known.*

The Taskforce recognises that subcutaneous casirivimab plus imdevimab may be administered to household contacts who were PCR-negative at the time of testing, but become PCR-positive by the time of receiving casirivimab plus imdevimab. Although the Taskforce does not currently recommend casirivimab plus imdevimab for PCR-positive individuals with asymptomatic or mildly symptomatic COVID-19, this treatment is unlikely to result in harm.

This trial was conducted in a population exposed to a mixture of SARS-CoV-2 variants, but before the emergence and dominance of the Delta variant. The effectiveness of casirivimab plus imdevimab in populations exposed to the Delta variant of SARS-CoV-2 has not been established.

This is a high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

Evidence To Decision

Benefits and harms

Substantial net benefits of the recommended alternative

In close household contacts of individuals with confirmed COVID-19, casirivimab plus imdevimab probably decreases the incidence of symptomatic and confirmed COVID-19 infection (symptomatic plus asymptomatic) and probably results in fewer adverse events. It is unclear if casirivimab plus imdevimab makes a difference to all-cause mortality due to few events.

Older people living with frailty or cognitive impairment

People aged over 65 years were included in the trials but no details were reported for frailty or cognitive impairment.

People requiring palliative care

There is uncertainty regarding benefits and harms for people requiring palliative care as no details were reported in the trials for this population. In particular, the benefits for symptom management are uncertain.

Pregnant or breastfeeding women

There is uncertainty around the benefits and harms of casirivimab plus imdevimab for pregnant or breastfeeding women with COVID-19 as no details were reported in the trials for these populations.

Children or adolescents

Children aged 12 years and over were eligible for inclusion in the study on casirivimab plus imdevimab, but results were not presented separately for this subgroup and it is unclear how many children were included. As a result, there remains uncertainty around the benefits and harms of casirivimab plus imdevimab for children and adolescents at risk of COVID-19 infection.

Certainty of the Evidence

Moderate

Certainty of the evidence is moderate for symptomatic COVID-19 infection, confirmed COVID-19 infection and adverse events (due to serious imprecision based on reliance on a single study), and low for all-cause mortality and serious adverse events (due to very serious imprecision based on reliance on a single study, few events and wide confidence intervals).

Referenzen

1. Systematic review [547] with included studies: O'Brien 2021. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
2. Imprecision: very serious. due to few events, Only data from one study.
3. Systematic review [547] with included studies: O'Brien 2021. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
4. Imprecision: serious. Only data from one study.
5. Systematic review [547] with included studies: O'Brien 2021. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
6. Imprecision: serious. Only data from one study.
7. Systematic review [547] with included studies: O'Brien 2021. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
8. Imprecision: serious. Only data from one study.
9. Systematic review [547] with included studies: O'Brien 2021. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
10. Imprecision: very serious. Only data from one study, due to few events.
11. Systematic review [547] with included studies: O'Brien 2021. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention

7.3. Hydroxychloroquine for post-exposure prophylaxis

Not recommended

For people exposed to individuals with SARS-CoV-2 infection, do not use hydroxychloroquine for post-exposure prophylaxis outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

Trials are needed in special populations, including children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care. Until further evidence is available, do not use hydroxychloroquine for post-exposure prophylaxis in these populations unless they are eligible to be enrolled in trials.

This is a low priority recommendation and we do not expect to update it in the immediate future, however we continue to conduct daily searches for new evidence.

Evidence To Decision

Benefits and harms

Important harms

General adult population

In addition to uncertainty around the benefits for people exposed to individuals with COVID-19, there are well-known harms, with potentially severe adverse events. Although most of the information on side effects and harms is derived from long-term use, potential acute harms include prolonged QT interval and lowered convulsive threshold. Long-term harms include retinopathy and chronic cardiac myopathy, among several others.

There are several known and potential interactions with other drugs. Although overdose of hydroxychloroquine may have potentially fatal complications, this is unlikely when taken at prophylactic doses.

Children and adolescents

Paediatricians have considerable experience with hydroxychloroquine in children and adolescents for other indications.

Pregnant and breastfeeding women

Hydroxychloroquine is used in pregnant and breastfeeding women for the treatment of malaria and autoimmune diseases. Studies of hydroxychloroquine for these indications have shown a favourable safety profile, though further research is needed.

People requiring palliative care and older people living with frailty or cognitive impairment

There may be additional concerns regarding harms in these populations.

Certainty of the Evidence

Very low

General adult population

Certainty of the evidence for the primary outcome of laboratory-confirmed diagnosis is moderate. Certainty is high for adverse events and low for all other outcomes, due either to serious risk of bias and serious imprecision (symptoms compatible with COVID-19, confirmed or probable infection and discontinuation due to adverse events) or very serious imprecision (all-cause mortality and serious adverse events).

Children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, people requiring palliative care and older people living with frailty or cognitive impairment

Certainty of the evidence was downgraded further for all outcomes due to indirectness, as it is unclear whether these special populations were included in the trials.

Referenzen

1. Systematic review [359] with included studies: Mitja 2020, Boulware 2020. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
2. Imprecision: serious. Wide confidence intervals.
3. Systematic review [359] with included studies: Mitja 2020, Boulware 2020. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
4. Risk of Bias: serious. Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. Imprecision: serious. Wide confidence intervals.

5. Systematic review [359] with included studies: Boulware 2020. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
6. Risk of Bias: serious. Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. Imprecision: serious. Wide confidence intervals.
7. Systematic review [359] with included studies: Boulware 2020, Mitja 2020. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
8. Imprecision: very serious. Only 13 events.
9. Systematic review [359] with included studies: Mitja 2020. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
10. Imprecision: very serious. Only 31 events.
11. Systematic review [359] with included studies: Mitja 2020, Boulware 2020. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
12. Risk of Bias: serious. Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.
13. Systematic review [359] with included studies: Boulware 2020, Mitja 2020. Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.
14. Risk of Bias: serious. Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. Imprecision: very serious. Only 33 events.

World Health Organization (WHO), 2021 [3].

WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19; WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1

Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of drugs for preventing 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: 02. März 2021

LoE/GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Sonstige methodische Hinweise

- This is a living guideline, so the recommendation included here will be updated, and new recommendations will be added on other prophylactic interventions for COVID-19.

Recommendation

7. Recommendations for prophylaxis

7.1 Hydroxychloroquine

Recommendation against

New

We recommend against administering hydroxychloroquine prophylaxis to individuals who do not have COVID-19 (strong recommendation, high certainty evidence).

Remark: This recommendation applies to individuals with any baseline risk of developing COVID-19 and any hydroxychloroquine dosing regimen.

Evidence to decision

Benefits and harms

Substantial net benefits of the recommended alternative

Used prophylactically, hydroxychloroquine has a small or no effect on death and hospital admission (high certainty), and probably has a small or no effect on laboratory-confirmed COVID-19 (moderate certainty). It probably increases the risk of adverse effects leading to discontinuation of the drug (moderate certainty).

There was no subgroup effect according to known exposure to a person with SARS-CoV-2 infection or hydroxychloroquine dose regimen (extremely low event rates precluded investigation of subgroup effects for mortality). The panel therefore assumed similar relative effects across subgroups.

Certainty of the Evidence

High

For key outcomes of mortality and hospital admission, the panel had high certainty that hydroxychloroquine had no or a small effect. The certainty was moderate for the outcome of laboratory-confirmed COVID-19 due to serious risk of bias (lack of blinding in one trial), and also for adverse effects due to serious imprecision (in this case the panel assessed the certainty that the null effect could be excluded).

Hintergrundinformationen:

The latest evidence: The recommendation on hydroxychloroquine was informed by results from a systematic review and NMA that pooled data from six trials with 6059 participants who did not have COVID-19 and received hydroxychloroquine (3). Three trials enrolled participants who had a known exposure to infection.

The resulting GRADE evidence summary suggested that hydroxychloroquine has a small or no effect on mortality (odds ratio 0.70; 95 % CI 0.24–1.99; absolute effect estimate 1 fewer death per 1000, 95 % CI from 2 fewer – 3 more deaths per 1000 individuals; high certainty evidence) and on admission to hospital (odds ratio 0.87; 95 % CI 0.42–1.77; absolute effect estimate 1 fewer per 1000, 95 % CI 3 fewer – 4 more admissions to hospital per 1000 individuals; high certainty evidence). Hydroxychloroquine probably has a small or no effect on laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection (odds ratio 1.03; 95% CI 0.71–1.47; absolute effect estimate 2 more per 1000; 95 % CI 18 fewer – 28 more infections per 1000 individuals; moderate certainty evidence). In contrast, hydroxychloroquine probably increases adverse events leading to discontinuation (odds ratio 2.34; 95 % CI 0.93–6.08; absolute effect estimate 19 more per 1000, 95 % CI 1 fewer – 70 more adverse events per 1000 individuals; moderate certainty evidence).

There was no indication of a credible subgroup effect based on known exposure to a person with SARS-CoV-2 infection or hydroxychloroquine dosing regimen (extremely low event rates precluded investigation of subgroup effects for mortality).

Referenz:

3. Bartoszko JJ, Siemieniuk R, Kum E, et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. medRxiv 2021.02.24.21250469 2021;Journal

IDSA, 2022 [1].

Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 6.0.2

Zielsetzung/Fragestellung

Our objective was to develop evidence-based rapid guidelines intended to support healthcare personnel (HCP) in their decisions about infection prevention when caring for patients with suspected or known coronavirus disease 2019 (COVID-19).

MethodikGrundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Anlage VII** 1974 to 2021 March 31.

LoE/GoR

- Anlage VIII** Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs
- Anlage IX** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)
- Anlage X** As per GRADE methodology, recommendations are labeled as “strong” or “weak/conditional”. The words “we recommend” indicate strong recommendations and “we suggest” indicate conditional recommendations. Abbildung 1 provides the suggested interpretation of strong and weak/conditional recommendations for patients, clinicians, and healthcare policymakers. In some situations where the evidence was judged insufficient to provide a clear direction “for” or “against” a particular management strategy, the panel decided to make a “no recommendation.”

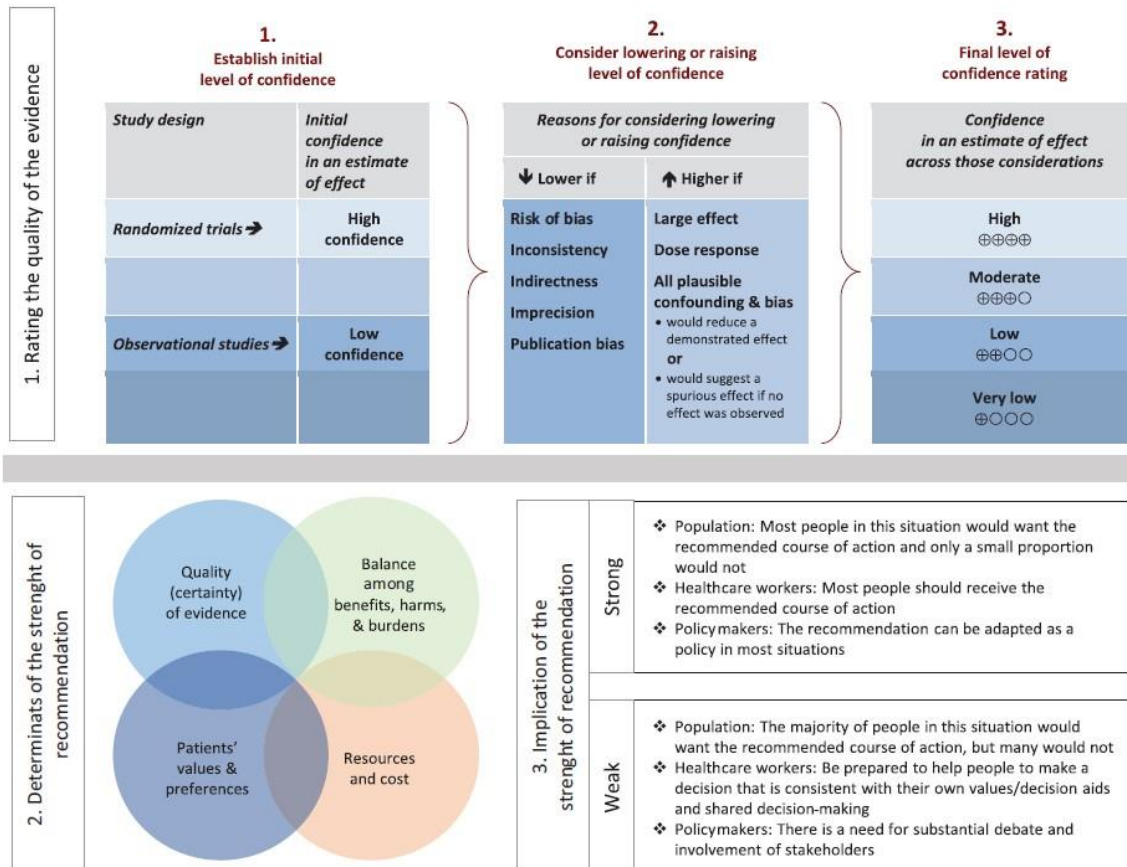


Figure 2. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodology. Unrestricted use of the figure granted by the US GRADE Network.

Sonstige methodische Hinweise

Anlage XI 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

Anlage XII Using a combination of direct and indirect evidence, the panel was able to provide recommendations for 8 specific questions on the use of personal protective equipment (PPE) for HCP who provide care for patients with suspected or known COVID-19. Where evidence was lacking, attempts were made to provide potential avenues for investigation. Significant gaps in the understanding of the transmission dynamics of Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) remain, and PPE recommendations may need to be modified in response to new evidence.

Respirator: Devices used to protect HCP from airborne particles that can lead to infection. This includes N95 filtering facepiece respirators and higher-level “mask-like” respirators (eg, N99, N100) and powered air-purifying respirators (PAPRs) and controlled air-purifying respirators.

Donning and Doffing Procedures: Donning refers to the practice of putting on PPE. Doffing refers to the practice of taking off PPE.

Crisis Standards of Care

Conventional capacity: Usual supplies available and used (1).

Contingency capacity: Conservation, adaptation, and substitution of supplies with occasional reuse of select supplies.

Crisis capacity: Critical supplies lacking. PPE extended use: The use of PPE for greater than a single patient encounter and without removing the PPE, with or without the use of additional devices (eg, a face shield over a surgical mask). Recommended for use only in contingency or crisis capacity settings (3).

PPE reuse: The use of PPE that is doffed after each patient encounter and redonned after a period of time and/or a processing step. Recommended for use only in contingency or crisis capacity settings (3).

Recommendations

Hydroxychloroquine as Post-Exposure Prophylaxis

Section last reviewed and updated 9/23/2021 Last literature search conducted 9/21/2021

- Recommendation 3: In persons exposed to COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Neutralizing Antibodies for Pre-Exposure and Post-Exposure Prophylaxis

Section last reviewed and updated 12/23/2021 Last literature search conducted 11/30/2021

- Recommendation 18: In persons exposed to COVID-19 who are at high risk of progression to severe COVID-19, the IDSA guideline panel suggests post-exposure casirivimab/imdevimab rather than no casirivimab/imdevimab. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

Remarks:

- Dosing for casirivimab/imdevimab is casirivimab 600 mg & imdevimab 600 mg IV or SC once.
- In the trial considered for this recommendation, participants were enrolled within 96 hours after a household contact received a diagnosis of SARS-CoV-2 infection.
- Local SARS-CoV-2 variant susceptibility should be considered.

Figure 4. FDA EUA criteria for the use of casirivimab/imdevimab for post-exposure prophylaxis of COVID-19¹

This EUA is for the use of the unapproved products casirivimab and imdevimab for post-exposure prophylaxis of COVID-19 in adult and pediatric individuals (12 years of age and older weighing at least 40 kg) who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, and are:

- **Not fully vaccinated OR who are not expected to mount an adequate immune response to complete SARS-CoV-2 vaccination (e.g., individuals with immunocompromising conditions including those taking immunosuppressive medications) AND**
 - Have been exposed to an individual infected with SARS-CoV-2 consistent with close contact criteria per CDC criteria **OR**
 - Who are at high risk of exposure to an individual infected with SARS-CoV-2 because of occurrence of SARS-CoV-2 infection in other individuals in the same institutional setting (e.g., nursing homes, prisons).

Reference

1. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Regen-CoV™ (casirivimab with imdevimab). Available at: <https://www.fda.gov/media/145611/download>. Accessed 9 April 2021.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2022)
am 27.01.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees
2	MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees
3	(Covid* OR 2019ncov OR cov2 OR ncov19 OR sarscov* OR (ncov NEAR/3 2019) OR (ncov NEAR/3 19)):ti,ab,kw
4	(coronavir* OR (corona NEXT vir*) OR betacoronavir* OR (beta NEXT coronavir*) OR SARS*):ti,ab,kw
5	((cov*) NEAR/3 (novel OR new OR 2019 OR 19 OR infection* OR disease* OR wuhan OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
6	(wuhan AND (virus* OR viral OR viridae OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
7	("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
8	{OR #1-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Jan 2022

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.01.2022

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/prevention and control"[MeSH Major Topic]
2	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
3	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])
4	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
5	(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])
6	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	((("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])
8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(prevent*[ti] OR control*[ti] OR precaution*[ti] OR prophylax*[tiab] OR prophylactic[tiab] OR Pre-Exposure[tiab] OR Preexposure[tiab] OR

#	Suchfrage
	postexposure[tiab] OR post-exposure[tiab] OR exposed[ti] OR Chemoprevent*[tiab] OR Chemoprophylax*[tiab] OR Chemo-prevent*[tiab] OR Chemo-prophylax*[tiab] OR asymptomatic infection*[tiab] OR Inapparent Infection*[tiab] OR subclinical Infection*[tiab] OR presymptomatic infection*[tiab] OR pre-symptomatic infection*[tiab] OR asymptomatic[ti] OR presymptomatic[ti] OR pre-symptomatic[ti] OR Post-Exposure Prophylaxis[mh] OR Pre-Exposure Prophylaxis[mh] OR Chemoprevention[mh] OR infection control[majr] OR Universal Precautions[majr] OR Asymptomatic Infections[mh])
10	((therap*[ti]) AND (globulin*[ti] OR serum*[ti] OR sero*[ti] OR immunoglobulin*[ti])) OR (Antibod*[tiab] AND transfer*[tiab]) OR serotherap*[ti] OR immunotherap*[ti] OR immunization*[ti] OR passive immunization[majr]
11	#9 OR #10
12	#8 AND #11
13	#1 OR #12
14	(#13) 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]))

#	Suchfrage
	OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))
15	(#14) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.01.2022

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/prevention and control"[MeSH Major Topic]
2	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
3	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])
4	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
5	(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])
6	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	((("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])
8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(prevent*[ti] OR control*[ti] OR precaution*[ti] OR prophylax*[tiab] OR prophylactic[tiab] OR Pre-Exposure[tiab] OR Preexposure[tiab] OR postexposure[tiab] OR post-exposure[tiab] OR exposed[ti] OR Chemoprevent*[tiab] OR Chemoprophylax*[tiab] OR Chemo-prevent*[tiab] OR Chemo-prophylax*[tiab] OR asymptomatic infection*[tiab] OR Inapparent Infection*[tiab] OR subclinical Infection*[tiab] OR presymptomatic infection*[tiab] OR pre-symptomatic infection*[tiab] OR asymptomatic[ti] OR presymptomatic[ti] OR pre-symptomatic[ti] OR Post-Exposure Prophylaxis[mh] OR Pre-Exposure Prophylaxis[mh] OR Chemoprevention[mh] OR infection control[majr] OR Universal Precautions[majr] OR Asymptomatic Infections[mh])
10	((therap*[ti]) AND (globulin*[ti] OR serum*[ti] OR sero*[ti] OR immunoglobulin*[ti])) OR (Antibod*[tiab] AND transfer*[tiab]) OR serotherap*[ti] OR immunotherap*[ti] OR immunization*[ti] OR passive immunization[majr]
11	#9 OR #10

#	Suchfrage
12	#8 AND #11
13	#1 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp])
15	(#14) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.01.2022

- 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. **Infectious Diseases Society of America (IDSA).** Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 6.0.2 [online]. 03.02.2022. Arlington (USA): IDSA; 2022. [Zugriff: 18.02.2022]. URL: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v6.0.2.pdf>.
2. **National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 51.0 [online]. 18.02.2022. Melbourne (AUS): National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2022. [Zugriff: 18.02.2022]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/21052a5c-3014-48ae-8585-edad2ee2e716/published_guideline_6050-51_0.pdf.
3. **World Health Organization (WHO).** WHO living guideline: drugs to prevent Covid-19; WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1 [online]. 02.03.2021. Genf (SUI): WHO; 2021. [Zugriff: 18.02.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1334211/retrieve>.

-
- [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>

Kontaktdaten

Namen aller beteiligten Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Post-Expositions-Prophylaxe zur Reduktion des Risikos einer COVID-19 Infektion (laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektion mit Symptomen) bei Erwachsenen

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Post-Expositions-Prophylaxe gehört unter den Bedingungen der Omikron-Welle nicht zur regelhaften Versorgungspraxis in Deutschland. Sie wird weder in der 22. Version der S2e-Leitlinie der DEGAM, deren Empfehlungen im Konsens mit 8 anderen Fachgesellschaften* erstellt wurden [1], noch in der in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie empfohlen [2].

Die Gründe lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Von den in Deutschland zur Verfügung stehenden monoklonalen Antikörpern ist nur Sotrovimab gegen die Omikronvariante des SARS-CoV-2-Virus wirksam [3, 4]. Zur Wirksamkeit einer Post-Expositionsprophylaxe mit Sotrovimab liegen keine publizierten RCT vor.
- Ebenso liegen keine Studien zur Wirksamkeit anderer medikamentöser Therapieoptionen gegen COVID-19 als Post-Expositionsprophylaxe vor.
- Die vorliegenden Studien zur Post-Expositionsprophylaxe zeigen eine signifikante Reduktion von COVID-19 Erkrankungen und SARS-CoV2-Infektionen bei PCR-negativen und seronegativen Patientinnen und Patienten bei Verwendung von Casirivimab und Imdevimab (s.c.) [5] bzw. Bamlanivimab [6]. Da weder Casirivimab und Imdevimab, noch Bamlanivimab in vitro eine ausreichende Wirksamkeit gegen Omikron zeigen, haben diese Studien derzeit keine Relevanz.

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

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Post-Expositions-Prophylaxe zur Reduktion des Risikos einer COVID-19 bei Erwachsenen, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Wie oben geschildert, wird die Post-Expositions-Prophylaxe nicht regelhaft angewandt. Sie ist denkbar (als Off-Label-Use) im Rahmen von Einzelfallentscheidungen, z.B. bei Exposition stark immunsupprimierter Patientinnen und Patienten, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort zu erwarten ist.

Kontaktdaten Namen aller beteiligten Fachgesellschaften: <i>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Post-Expositions-Prophylaxe zur Reduktion des Risikos einer COVID-19 Infektion (laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektion mit Symptomen) bei Erwachsenen
Ein Hinweis für den zukünftigen Einsatz von Medikamenten als Post-Expositionsprophylaxe Bei Entwicklung und Verbreitung neuer SARS-CoV-2-Varianten müssten die monoklonalen Antikörper, als auch andere potenzielle Therapeutika auf ihre Wirksamkeit im Rahmen einer Post-Expositionsprophylaxe geprüft werden. Dabei wird zu erwägen sein, bei welcher Patientengruppe die Wirksamkeit zu untersuchen ist, denn seronegative Patientinnen und Patienten wird es kaum (noch) geben. Auch kann bei Wirksamkeit nur gegen bestimmte Virusvarianten und ein paralleles Vorkommen mehrerer Varianten in der Bevölkerung die Praktikabilität des Einsatzes der Medikamente als Post-Expositionsprophylaxe durch die Notwendigkeit beeinträchtigt sein, die Virusvariante vorab bestimmen zu müssen.
[1] Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, Living Guideline (https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-054.html) [2] Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline (https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/113-001LG.html) [3] Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. Nature 2022; 602: 664-670. doi: 10.1038/s41586-021-04386-2. Epub 2021 Dec 23. [4] Hoffmann M, Krüger N, Schulz S et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. Cell 2022; https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.032 [5] O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al.: Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med 2021 ; 385:1184-1195. DOI: 10.1056/NEJMoa2109682 [6] Cohen MS et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(1):46–55. doi:10.1001/jama.2021.8828