

Betreff: Casirivimab/Imdevimab („Ronapreve“) 120 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung; stark verminderte Neutralisierungseigenschaften des Vollängen-Spikeproteins der Omikron-Variante durch die Antikörper-Kombination Casirivimab/Imdevimab

Sehr geehrte Angehörige der Gesundheitsberufe,

das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten Sie über folgende Sachverhalte im Zusammenhang mit der Anwendung von Casirivimab und Imdevimab („Ronapreve“) 120 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung) informieren.

Zusammenfassung

- **Erste In-vitro-Neutralisationsassays** der auch in Deutschland als Therapieoption verfügbaren monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab (seit 12. November 2021 zugelassen unter dem Namen „Ronapreve“) zeigen eine deutlich verringerte Neutralisierungsaktivität gegenüber der Omikron-Variante des SARS-CoV-2 und deuten auf geringere Wirksamkeit hin.
- Gegenüber allen anderen derzeit zirkulierenden besorgniserregenden Virusvarianten (derzeit vor allem noch die Deltavariante) behält das Arzneimittel seine Neutralisationsaktivität und demzufolge wahrscheinlich seine Wirkung.
- Bei der Entscheidung über den Einsatz der Antikörperkombination zur Behandlung oder Prophylaxe sollte berücksichtigt werden, was über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren bekannt ist, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede und verfügbarer Informationen über das Wirksamkeitsmuster von Casirivimab/Imdevimab (Tabelle 1).
- Sofern Daten zur Bestimmung der Virusvariante verfügbar sind, sollten diese bei der Auswahl der antiviralen Therapie berücksichtigt werden, um die therapeutische Anwendung bei Vorliegen von SARS-CoV-2-Varianten auszuschließen, die nachweislich eine geringere Neutralisationsempfindlichkeit gegenüber „Ronapreve“ aufweisen.

Dieses Schreiben enthält Informationen über die verringerte Neutralisierungsaktivität von **Casirivimab/Imdevimab („Ronapreve“)** gegenüber der Omikron-Variante.

Die Unternehmen Regeneron und Roche beobachten und testen gemeinsam die Aktivität der Antikörper Casirivimab/Imdevimab gegenüber SARS-CoV-2-Varianten, die unter spezieller Überwachung stehen, wie z.B. besorgniserregende Varianten (Variants of Concern VOC) und Varianten unter besonderer Beobachtung (Variants of Interest VOI). Erste Daten aus In-vitro-Messungen, bei denen die Neutralisationsaktivität gegenüber pseudotypisierten Viruspartikeln

(virus-like particles, VLPs) getestet wurde, die das gesamte (full-length) Spike-Protein der Omikron-Variante des SARS-CoV-2 präsentieren, zeigen eine geringere Neutralisierungswirkung (Potency) von Ronapreve gegenüber der Omikron-Variante (Einzelheiten siehe Tabelle 1). Es ist zu beachten, dass Casirivimab/Imdevimab in Kombination nachweislich seine In-vitro-Neutralisierungsaktivität gegenüber anderen, derzeit zirkulierenden besorgniserregenden Varianten und Varianten unter besonderer Beobachtung beibehält.

Tabelle 1: In-vitro-Neutralisierungsaktivität von Casirivimab und Imdevimab, allein oder in Kombination, gegenüber mit Volllängen-Spikeprotein des SARS-CoV-2 und den angegebenen Varianten pseudotypisierten Viruspartikeln

Abstammung des Spikeproteins	wichtigste Aminosäure-Substitutionen im Vergleich zum Wuhan-Stamm	Verringerung der Neutralisationsaktivität (Vergleich mit der Casirivimab/Imdevimab-Kombination)	Verringerung der Neutralisationsaktivität (Vergleich mit Casirivimab)	Verringerung der Neutralisationsaktivität (Vergleich mit Imdevimab)
B.1.1.7 (Alpha)	-	keine Änderung	keine Änderung	keine Änderung
B.1.351 (Beta)	-	keine Änderung	45-fach	keine Änderung
P.1 (Gamma)	-	keine Änderung	418-fach	keine Änderung
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	keine Änderung	keine Änderung	keine Änderung
B.1.526 (Iota)	E484K	keine Änderung	25-fach	keine Änderung
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R+E484Q	keine Änderung	7-fach	keine Änderung
B.1.617.2 (Delta)	L452R+T478K	keine Änderung	keine Änderung	keine Änderung
B.1.621 (Mu)	R346K+E484K+N501Y	keine Änderung	23-fach	keine Änderung
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	-	>1013-fach	>1732-fach	>754-fach

Es ist wichtig, dass Angehörige der Gesundheitsberufe die in Deutschland verfügbare Therapieoption in Übereinstimmung mit den für sie aktuell gültigen offiziellen Empfehlungen anwenden.

- AWMF, u.a. S3-Leitlinie zur stationären Therapie (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LG.html>),
- Therapiehinweise STAKOB (www.rki.de/covid-19-therapie)
- FG COVRIIN (www.rki.de/covriin)

Bei Entscheidungen über die Verwendung von Casirivimab/Imdevimab („Ronapreve“) zur Therapie oder Prophylaxe sollte berücksichtigt werden, was über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten bekannt ist, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede und verfügbarer Informationen über das Ronapreve-Wirksamkeitsmuster gegenüber den Varianten (siehe Tabelle 1 oben).

Wenn molekulare Test- oder Sequenzierungsdaten verfügbar sind, sollten diese bei der Auswahl der antiviralen Therapie berücksichtigt werden, um eine Anwendung bei Vorliegen von SARS-CoV-2-Varianten auszuschließen, die nachweislich eine geringere Neutralisationsempfindlichkeit gegenüber Ronapreve aufweisen.

Dementsprechend rät das BMG, folgende Maßnahmen in Bezug auf die Verwendung von Ronapreve zu ergreifen:

- Aktuelle regionale epidemiologische Lage berücksichtigen.
- In Regionen, in denen die Delta-Variante noch zirkuliert, soll die Antikörperkombination mit Casirivimab/Imdevimab weiterhin entsprechend der Indikationen großzügig eingesetzt werden.
- Individuelle Exposition und individuelles Risiko einer Infektion mit einer Variante, gegen die die Antikörperkombination mit Casirivimab/Imdevimab nicht wirksam ist, sollen berücksichtigt werden (z.B. Infektion nach Exposition in einem Virusvariantengebiet oder nach Kontakt mit Indexfall mit bekannter Infektion durch die Omikron-Variante)
- Mutationsanalysen (Sequenzierungen), die das Vorliegen der Delta-Variante ausschließen und das Vorliegen der Omikron-Variante nahelegen, durchführen lassen und die Anwendungsentscheidung danach richten, wenn ein Ergebnis der Analysen zeitnah verfügbar ist. Die Diagnostik soll jedoch die therapeutische Entscheidung nicht verzögern.
- Bei ungewöhnlich langer Viruspersistenz und Seronegativität sollte die Sequenzierung vor der Verabreichung von MAK abgewartet und ggf. soll der Fall mit einem Infektiologischem Zentrum diskutiert werden (z.B. über das Beratungsnetzwerk von STAKOB und DGI).

Aufruf zur Meldung von Nebenwirkungen

Meldungen des Verdachts auf Nebenwirkungen nach Anwendung sind von großer Wichtigkeit. Sie ermöglichen eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

E-Mail: Cov2mab@pei.de
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

Kontaktstellen

AWMF, u.a. S3-Leitlinie zur stationären Therapie
(<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LG.html>)

Therapiehinweise STAKOB (www.rki.de/covid-19-therapie)

FG COVRIIN (www.rki.de/covriin)

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Tel: +49 6103 77 0
Website: www.pei.de