

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

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

Vom 6. Oktober 2022

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

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

Casirivimab/Imdevimab

Beschluss vom: 6. Oktober 2022
In Kraft getreten am: 6. Oktober 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

Ronapreve wird angewendet Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

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

^a Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).
^b Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
^c Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden
^d Effekt und KI: Cox Proportional Hazards Modell mit Behandlung und Land als feste Effekte; p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach Land
^e Patientinnen und Patienten mit einem Rohwert ≤ 3 über alle Symptome zu Studienbeginn wurden zensiert
^f Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 B und Modul 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht.
^g unzureichende Rücklaufquoten
^h in der Studie nicht systematisch erhoben
ⁱ Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft
^j operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
^k keine verwertbaren Daten, da unklar bleibt, wie infusionsbedingte Reaktionen in der Studie erhoben wurden
^l Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen SUEs bzw. schweren UEs identifiziert. UEs wurden in der relevanten Studie nicht systematisch erhoben; eine Auswahl spezifischer UEs auf Basis der aufgetretenen UEs ist daher nicht möglich.

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

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

0 Patientinnen und Patienten

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

0 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

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