

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Casirivimab/Imdevimab (COVID-19,  $\geq 12$  Jahre)

Vom 6. Oktober 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	13
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der G-BA hat am 18. März 2021 eine Ausnahmeregelung zur zeitlich befristeten Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers in Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), die sich während der Feststellung einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite gem. § 5 Infektionsschutzgesetz (IfSG) in einem sog. „Rolling-Review“-Verfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) befanden, beschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab nachgewiesen, dass die Aussetzungsvoraussetzungen entsprechend des o.g. Beschlusses vorliegen. Die Pflicht zur Übermittlung des Dossiers für den Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab nach 5. Kapitel § 11 VerfO zu dem in 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 1 VerfO maßgeblichem Zeitpunkt wurde zeitlich befristet ausgesetzt. Mit Schreiben vom 27. April 2021 hat der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, nach Ablauf der Aussetzungsfrist ein vollständiges Dossier nach 5. Kapitel § 11 VerfO zu übermitteln. Die zeitlich befristete Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 VerfO lässt die an die maßgeblichen Zeitpunkte nach 5. Kapitel § 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 und 2 VerfO anknüpfenden Rechtswirkungen unberührt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.10.2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

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

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

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

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

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

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

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

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

Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Regdanvimab, Sotrovimab und Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen

zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, angewendet werden. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung und aufgrund der noch ausstehenden Nutzenbewertungen stellen diese Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

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

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

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

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

Begründung:

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

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

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

Begründung:

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

Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-1/2/3-Studie zur Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab bei Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung. In die Studie wurden ausschließlich nicht hospitalisierte Patientinnen und Patienten in der Frühphase der COVID-19-Erkrankung eingeschlossen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigten. Abhängig von der Studienphase bzw. der Kohorte wurden sowohl symptomatische als auch asymptomatische Patientinnen und Patienten eingeschlossen sowie Patientinnen und

Patienten, bei denen mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung vorlag als auch Patientinnen und Patienten, bei denen kein Risikofaktor vorlag.

Die Studie wurde unter Verwendung eines gemeinsamen Masterprotokolls durchgeführt, das Phase 1, 2 und 3 umfasste. Die in Phase 1 und 2 erhobenen Daten sowie Daten aus der Phase 3 vor Protokoll-Amendment 6 sind aufgrund der Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation hinsichtlich der verabreichten Casirivimab/Imdevimab-Dosis für die Nutzenbewertung nicht relevant. Für die Nutzenbewertung relevant sind Daten zu Patientinnen und Patienten aus Phase 3, die unter Protokoll-Amendment 6 und 7 auf einen der beiden Studienarme 1200 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo aufgeteilt wurden. In Phase 3 wurde Casirivimab/Imdevimab 1-malig intravenös an Tag 1 verabreicht, woran sich eine 169-tägige Nachbeobachtungsphase anschloss.

Patientinnen und Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Antigentest oder molekular-diagnostischem Test einer Probe, die > 72 Stunden vor Randomisierung entnommen wurde, sowie Patientinnen und Patienten mit bekanntem, positivem serologischen SARS-CoV-2-Test in der Vorgeschichte waren ab Protokoll-Amendment 6 von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 in der Vergangenheit. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, aus der Studie ausgeschlossen.

Erwachsene Patientinnen und Patienten wurden in die Kohorte 1 eingeschlossen. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre wurden in die Kohorte 2 eingeschlossen. In Kohorte 1 eingeschlossene Patientinnen und Patienten mussten Symptome einer COVID-19-Erkrankung mit Beginn  $\leq 7$  Tage vor Randomisierung sowie  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Erkrankung aufweisen. Unter Protokoll-Amendment 6 und 7 wurden insgesamt 4046 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf 1200 mg Casirivimab/Imdevimab (N = 1347), 2400 mg Casirivimab/Imdevimab (N = 1350) oder Placebo (N = 1349) randomisiert. Der primäre Endpunkt für Kohorte 1 ist der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis Tag 29. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Kohorte 2 beinhaltet eine Teilpopulation, die für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant ist. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten zwischen 12 Jahren und < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die Symptome einer COVID-19-Erkrankung sowie  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufweisen, jedoch liegen für die relevante Teilpopulation der Kohorte 2 für die vorliegende Nutzenbewertung im Dossier keine Daten vor.

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

### *Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation der Pandemie in Deutschland*

Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie COV-2067 ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder  $\geq 60$  Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation b) unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.

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

Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie COV-2067 eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, grundsätzlich möglich. Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die mit einer Virusvariante infiziert sind, gegenüber der Casirivimab/ Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist (Patientenpopulation b), herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

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

#### Morbidität

##### *Hospitalisierung aufgrund von COVID-19*

Aus den Studienunterlagen und den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht hervor, unter welchen Bedingungen eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 erfolgte. Zudem bleibt unklar, ob die Hospitalisierung mit einem zeitlichen Mindestkriterium wie z. B. einer Mindestdauer von 24 h verbunden war. Angaben zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache liegen im Dossier nicht vor. Es wird davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung nach Ermessen des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin erfolgte.

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

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

#### *Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19*

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

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

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

Für den Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen, erhoben mittels SE-C19, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

#### *Rückkehr zu normaler Gesundheit, Rückkehr zu normalen Aktivitäten und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Die Endpunkte Rückkehr zu normaler Gesundheit und Rückkehr zu normalen Aktivitäten sollten in der Studie COV-2067 anhand einer binären Bewertung (ja / nein) für den Zeitraum der letzten 24 Stunden auf Basis der Einschätzung der Patientinnen und Patienten erhoben werden. Darüber hinaus sollte der Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS durch die

Patientinnen und Patienten bewertet werden. Die beiden Fragebogen sowie die EQ-5D VAS standen in den Studienzentren allerdings erst mit Verzögerung zur Verfügung, sodass die Erhebungen nicht bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten durchgeführt werden konnte. Die Rücklaufquoten gingen im Studienverlauf für alle 3 Instrumente bereits früh stark zurück. Darüber hinaus zeigen sich bei den Rücklaufquoten starke Schwankungen im Studienverlauf.

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

### Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

#### *SUEs, schwere UEs, Abbrüche wegen UEs und infusionsbedingte Reaktionen*

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Bei der Erhebung der SUEs und der schweren UEs wurden in der Studie COV-2067 erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Endpunkte im Dossier zwar Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor, allerdings bleibt unklar, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab nicht verwertbar sind. Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie darüber hinaus nicht systematisch erhoben. Die Ergebnisse zu infusionsbedingten Reaktionen sind aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung und einer verlängerten Infusionsdauer in der Studie COV-2067 ebenfalls nicht verwertbar. Insgesamt liegen damit keine verwertbaren Daten zur Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und schweren UEs werden angesichts des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Ereignis jedoch keine negativen Effekte von Casirivimab/Imdevimab in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab infrage stellen können.

### Gesamtbewertung

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

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

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

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und schweren UEs werden angesichts des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Ereignis jedoch keine negativen Effekte von Casirivimab/Imdevimab in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab infrage stellen können.

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

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

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie COV-2067 eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, ist grundsätzlich möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, die in der Gesamtschau für die Aussagesicherheit die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen rechtfertigen.

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

Für die Behandlung jugendlicher Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und die Infektion mit einer Virusvariante

erfolgt, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Neutralisierungsaktivität aufweist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen keine Daten vor (siehe Studienbeschreibung bei Patientenpopulation b). Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab somit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ronapreve mit dem Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab. Casirivimab/ Imdevimab ist zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

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

Zu Patientengruppe a):

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

Zu Patientengruppe b):

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

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

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

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

Zu Patientengruppe c):

Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen

schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegen keine Daten vor. Für diese Altersgruppe ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab somit nicht belegt.

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

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

Die Aufteilung der Patientenpopulationen ergibt sich über eine Infektion der Patientinnen und Patienten mit einer Virusvariante gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine bzw. keine ausreichende Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests aufweist. Nach aktuellen Angaben des RKI<sup>2</sup> sind derzeit 100% der Infektionen in Deutschland den Omikron-Varianten zuzuordnen.

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

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

Die Fachinformation von Casirivimab/Imdevimab sieht vor, dass bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen sind. Da das zu bewertende Arzneimittel gegen die derzeit dominierenden Virusvarianten des SARS-CoV-2 keine ausreichende Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests besitzt, kommt derzeit keine Patientin oder Patient für eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab in Frage.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information\\_de.pdf](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-Virusvarianten<sup>2</sup> keine ausreichende Wirksamkeit anhand von *in vitro* Neutralisationstests nachgewiesen werden.

---

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

## 2.4 Therapiekosten

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

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

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Casirivimab/Imdevimab	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

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

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

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

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 22. August 2022 statt.

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

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

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

## Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken