

## Casirivimab/Imdevimab (COVID-19, $\geq 12$ Jahre)

Beschluss vom: 6. Oktober 2022  
In Kraft getreten am: 6. Oktober 2022  
BANz AT 03.11.2022 B2

gültig bis: unbefristet

### **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:<sup>1</sup>**

- 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.

<sup>1</sup> 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<sup>a</sup>:** 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 <sup>b</sup>
<b>Mortalität (bis Tag 169)</b>					
Gesamtmortalität	1192	1 (0,1)	1193	7 (0,6)	0,14 [0,02; 1,16]; 0,035 <sup>c</sup>

## 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 <sup>b</sup>
<b>Morbidität (bis Tag 29)</b>					
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 <sup>d</sup>
<b>Morbidität (bis Tag 29)</b>					
Abklingen von COVID-19- Symptomen (SE-C19) <sup>e</sup>	1192	10,0 [9,0; 11,0] <sup>f</sup> 683 (57,3)	1193	13,0 [12,0; 15,0] <sup>f</sup> 591 (49,5)	1,27 [1,14; 1,42]; < 0,001
Rückkehr zu normaler Gesundheit	keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>				
Rückkehr zu normalen Aktivitäten	keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>				
Gesundheits- zustand (EQ 5D VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>				

## 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 <sup>b</sup>
UEs (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>				
SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>				
schwere UEs <sup>j</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>				
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>				
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>				
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Daten <sup>l</sup>				

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

<sup>c</sup> Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

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

<sup>e</sup> Patientinnen und Patienten mit einem Rohwert  $\leq 3$  über alle Symptome zu Studienbeginn wurden zensiert

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

<sup>g</sup> unzureichende Rücklaufquoten

<sup>h</sup> in der Studie nicht systematisch erhoben

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

<sup>j</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

<sup>k</sup> keine verwertbaren Daten, da unklar bleibt, wie infusionsbedingte Reaktionen in der Studie erhoben wurden

<sup>l</sup> 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](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.

### 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

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