

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-2: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A	14
Tabelle 1-3: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B.....	16
Tabelle 1-7: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	17
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COVID-19	Coronavirus Disease-19 (Coronavirus-2019-Erkrankung)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
VOC	Variants of Concern (Besorgniserregende Virusvarianten)
VOI	Variants of Interest (Unter Beobachtung stehende Virusvarianten)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Casirivimab/Imdevimab
Handelsname:	Ronapreve®
ATC-Code:	noch nicht zugewiesen
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50516 Casirivimab 50517 Imdevimab
Pharmazentralnummer (PZN)	noch nicht zugewiesen
ICD-10-GM-Code	U07.1 U07.2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID	
	I130700 (B34.2) Infektion durch Coronaviren a.n.k.
	I130796 (U07.1) COVID-19-Infektion, Virus nachgewiesen
	I130797 (U07.1) Coronavirus-Krankheit-2019, Virus nachgewiesen
	I130798 (U07.2) COVID-19-Infektion, Virus nicht nachgewiesen
	I130799 (U07.2) Coronavirus-Krankheit-2019, Virus nicht nachgewiesen
	I130804 (U07.1) Coronavirus-Infektion-2019, Virus nachgewiesen
	I130805 (U07.1) Coronavirus-Infektion-2019, durch Labortest nachgewiesen
	I130806 (U07.2) Coronavirus-Infektion-2019, Virus nicht nachgewiesen
	I130807 (Z22.8)(U07.1!) Coronavirus-Infektion 2019, Virus nachgewiesen, ohne klinische Symptome
	I130808 (Z20.8)(U07.2!) Coronavirus-Infektion-2019, klinisch-epidemiologisch bestätigt
	I130809 (U07.1) COVID-19-Infektion, durch Labortest nachgewiesen
	I130810 (Z22.8)(U07.1!) COVID-19-Infektion, Virus nachgewiesen, ohne klinische Symptome
	I130811 (Z20.8)(U07.2!) COVID-19-Infektion, klinisch-epidemiologisch bestätigt
	I130820 (U07.2) COVID-19
	I130824 (U07.2) COVID-19-Infektion
	I130825 (J12.8) (U07.2) COVID-19-Infektion mit Pneumonie
	I130826 (U07.2!) Verdacht auf COVID-19-Infektion
	I130987 (U07.1) COVID-19 durch Labortest nachgewiesen

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Ronapreve[®] wird angewendet zur Prophylaxe^b von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. (siehe Abschnitt 4.2).*</p> <p>4.2 Prophylaxe <u>Postexpositionsprophylaxe</u></p> <p>Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht werden (siehe Tabellen 1 und 2).</p> <p>Casirivimab und Imdevimab sind so bald wie möglich nach Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 (<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i>) infizierten Person zu verabreichen.</p>	12.11.2021	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Ronapreve® wird angewendet zur 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 (siehe Abschnitt 4.2).*</p> <p>4.2 Behandlung</p> <p>Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion (siehe Tabelle 1) verabreicht werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. Casirivimab und Imdevimab sind innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome zu verabreichen.</p>	12.11.2021	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Eine reine Präexpositionsprophylaxe ist nicht erstattungsfähig und somit nicht nutzenbewertungspflichtig. Somit ist nur die Postexpositionsprophylaxe Bestandteil dieser Nutzenbewertung.</p> <p>*: Bei der Anwendung von Ronapreve® sind Informationen über die Aktivität von Ronapreve® gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 (Aufgrund der Vielzahl der Verweise, wird hier von einer Darstellung der Wortlaute abgesehen.).</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postexpositionsprophylaxe ^c von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.*	Beobachtendes Abwarten
B	Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.*	Therapie nach ärztlicher Maßgabe

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
c: Nur die Postexpositionsprophylaxe ist Bestandteil dieser Nutzenbewertung (vgl. Tabelle 1-1).
*: Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®]) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®]) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 08.07.2021 hat ein Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM NutzenV) zu den oben genannten Anwendungsgebieten stattgefunden. Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) festgelegt:

A: Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg:

Beobachtendes Abwarten.

Weiterhin führt der G-BA an, dass sofern Symptome auftreten eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe angezeigt ist. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

B: Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung der COVID-19 Erkrankung gewährleistet. In den weiteren Ausführungen zur ZVT stellt der G-BA fest, dass in der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere und sofern angezeigt sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika, Remdesivir), als auch nicht-medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen sind. Der Festlegung der ZVT wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Einordnung der Ergebnisse ins Pandemiegeschehen

Die seit mehr als zwei Jahren bestehende Pandemie mit SARS-CoV-2 hat gezeigt, dass das Infektionsgeschehen hochdynamisch verläuft. So sind bspw. Virusvarianten entstanden, die sich weltweit rasch ausgebreitet haben und in vielen Ländern für einen bestimmten Zeitraum zur vorherrschenden Virusvariante wurden, bis diese dann durch eine andere „abgelöst“ wurden. Wenn man die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf die jeweilig vorherrschende Virusvariante bezieht, resultierte daraus eine Nutzenbewertung im Lauf der Zeit, die gleichzeitig immer nur eine Momentaufnahme darstellen kann. Um dieser dynamischen Situation Rechnung zu tragen, erscheint eine auf eine Virusvariante (und die respektive Neutralisationsfähigkeit von Casirivimab/Imdevimab) und ihre Behandlung gestützte Betrachtungsweise sinnvoller.

Bei der Betrachtung der Neutralisationsfähigkeit gegenüber Virusvarianten ergeben sich zwei Fallkonstellationen: 1. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante und 2. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante wie z. B. Omikron nicht (eine Übersicht der Neutralisationsfähigkeit von Casirivimab/Imdevimab gegenüber den verschiedenen Virusvarianten ist in der Fachinformation zu finden). Im ersten Fall kann Casirivimab/Imdevimab erfolgreich angewendet werden, während im zweiten Fall Casirivimab/Imdevimab gemäß den Hinweisen in den Therapieempfehlungen der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) bzw. den Hinweisen des Paul-Ehrlich-Instituts und der Fachinformation nicht angewendet wird.

Zusammenfassend ist daher immer von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der COV-2069 und der COV-2067 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen – während sich die Anzahl der profitierenden Patient:innen im Laufe des Pandemiegeschehens unter Berücksichtigung der vorherrschenden Virusvariante fortlaufend ändert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A: Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht

Tabelle 1-7: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A (negativer RT qPCR zu Studienbeginn)

Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Placebo Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab
Datenschnitt 01.07.2021				
Morbidität				
Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)	56/1174 (4,8)	145/1143 (12,7)	RR = 0,38 [0,28; 0,51] < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)	56/1174 (4,8)	145/1143 (12,7)	Hedges' g = -0,37 [-0,45; -0,28] < 0,0001	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)	15/1174 (1,3)	78/1143 (6,8)	RR = 0,19 [0,11; 0,32] < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)	3/1174 (0,3)	33/1143 (2,9)	RR = 0,09 [0,03; 0,29] < 0,0001	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)	9/1174 (0,8)	61/1143 (5,3)	RR = 0,14 [0,07; 0,29] < 0,0001	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)	15/1174 (1,3)	78/1143 (6,8)	Hedges' g = -0,21 [-0,30; -0,13] < 0,0001	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)	3/1174 (0,3)	33/1143 (2,9)	Hedges' g = -0,15 [-0,23; -0,07] < 0,0001	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)	9/1174 (0,8)	61/1143 (5,3)	Hedges' g = -0,20 [-0,28; -0,11] < 0,0001	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache	1/1174 (0,1)	12/1143 (1,0)	RR = 0,08 [0,01; 0,62] 0,0016	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Placebo Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab
Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch in aufgrund von COVID-19	1/1174 (0,1)	12/1143 (1,0)	RR = 0,08 [0,01; 0,62] 0,0016	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19	1/1174 (0,1)	12/1143 (1,1)	Hedges' g = -0,13 [-0,21; -0,05] 0,002	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19	18/1174 (1,5)	52/1143 (4,6)	Hedges' g = -0,15 [-0,23; -0,07] 0,0003	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Verträglichkeit				
Anteil der Personen mit UE	387/1439 (26,9)	494/1428 (34,6)	RR = 0,78 [0,70; 0,87] < 0,0001	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Gesamtzusatznutzen				Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B (positiver RT qPCR zu Studienbeginn, asymptomatisch)

Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Placebo Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab
Datenschnitt 01.07.2021				
Morbidität				
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)	35/165 (21,2)	59/171 (34,5)	RR = 0,61 [0,43; 0,88] 0,0063	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)	10/165 (6,1)	26/171 (15,2)	RR = 0,40 [0,20; 0,80] 0,0068	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)	32/165 (19,4)	55/171 (32,2)	RR = 0,60 [0,41; 0,88] 0,0065	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19	0/165 (0,0)	7/171 (4,1)	Hedges' g = -0,29 [-0,50; -0,07] 0,009	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19	60/165 (36,4)	77/171 (45,0)	Hedges' g = -0,25 [-0,46; -0,03] 0,024	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Verträglichkeit				
Anteil der Personen mit UE	58/165 (35,2)	88/170 (51,8)	RR = 0,68 [0,53; 0,87] 0,0022	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

B: Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Tabelle 1-9: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Placebo Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab
Datenschnitt 19.08.2021				
Morbidität				
Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	11/1192 (0,9)	40/1193 (3,4)	RR = 0,28 [0,14; 0,53] < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	11/1192 (0,9)	40/1193 (3,4)	RR = 0,28 [0,14; 0,53] < 0,0001	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29	8/1189 (0,7)	29/1193 (2,4)	RR = 0,28 [0,13; 0,60] 0,0005	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	13/1192 (1,1)	53/1193 (4,4)	RR = 0,25 [0,13; 0,45] < 0,0001	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	3/1192 (0,3)	16/1193 (1,3)	RR = 0,19 [0,05; 0,64] 0,0043	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anteil der Patient:innen mit Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	8/1192 (0,7)	31/1193 (2,6)	RR = 0,26 [0,12; 0,56] 0,0002	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen	683/1192 (57,3)	591/1193 (49,5)	rHR = 0,79 [0,70; 0,88] < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Placebo Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab
Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit	633/1192 (53,1)	547/1193 (45,9)	rHR = 0,76 [0,68; 0,85] < 0,0001	<i>(wird zum Ableiten des Zusatznutzens nicht herangezogen)</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten	652/1192 (54,7)	610/1193 (51,1)	rHR = 0,82 [0,74; 0,92] 0,0003	<i>(wird zum Ableiten des Zusatznutzens nicht herangezogen)</i>
Verträglichkeit				
Anteil der Patient:innen mit UE	129/1329 (9,7)	163/1332 (12,2)	RR = 0,79 [0,64; 0,99] 0,0368	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 3	21/1329 (1,6)	40/1332 (3,0)	RR = 0,53 [0,31; 0,89] 0,0142	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit UE Grad ≥ 3	24/1329 (1,8)	49/1332 (3,7)	RR = 0,49 [0,30; 0,80] 0,0031	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit SUE	22/1329 (1,7)	56/1332 (4,2)	RR = 0,39 [0,24; 0,64] < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtzusatznutzen				Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.				

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.*	ja
B	Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.*	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
*: Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®]) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®]) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

A: Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht

Die vorliegende COV-2069 Studie beinhaltet über 1000 Personen je Behandlungsarm mit über zehn Zentren, die beobachteten Effektschätzer haben weitestgehend einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$), die Ergebnisse innerhalb der Studie sind konsistent und erfüllen somit die Anforderungen des IQWiG für die Ausmaßkategorie „Beleg“. Zusätzlich sind alle Anforderungen der Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)-Richtlinie für die Einreichung einer pivotalen Studie erfüllt. Die COV-2069-Studie ist damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Casirivimab/Imdevimab ist das erste Arzneimittel als Kombination zweier Antikörper, welches für Personen (ab 12 Jahre) zur Anwendung als Postexpositionsprophylaxe einer COVID-19 zur Verfügung steht. In der COV-2069-Studie erfüllt Placebo die Anforderungen an die ZVT „Beobachtendes Abwarten“, da in der Studie die Option bestand, dass Personen, welche im Laufe der Studie Symptome entwickelten, entsprechend therapeutisch behandelt wurden.

Für Personen (ab 12 Jahren) zur Anwendung als Postexpositionsprophylaxe einer COVID-19 steht mit Casirivimab/Imdevimab eine wirksame und gut verträgliche antivirale Behandlungsoption zur Verfügung. Casirivimab/Imdevimab verhindern bei allen Virusvarianten, die sie neutralisieren können, effektiv eine Infektion mit SARS-CoV-2. Bei den Personen, die sich dennoch infizieren, verläuft die Infektion häufiger asymptomatisch, d. h. die klinische Ausprägung des Krankheitsbildes wird verhindert. Die Anwendung nach einem Risikokontakt mit einer SARS-CoV-2-infizierten Person kann somit mögliche schwere COVID-19-Verläufe und die damit verbundenen weiteren Komplikationen, die für die Personen schwerwiegende Einschränkungen mit sich bringen, vorbeugen.

Für Casirivimab/Imdevimab liegt für Personen (ab 12 Jahren) zur Anwendung als Postexpositionsprophylaxe einer COVID-19 gegenüber der ZVT folgender Zusatznutzen vor:

- Für den Endpunkt „Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“ liegt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.
- Für den Endpunkt „Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ liegt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.
- Für den Endpunkt „Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ liegt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.
- Für den Endpunkt „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ liegt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** vor.
- Für die Kategorie „Verträglichkeit“ liegt insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil und damit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassend steht für Patient:innen (ab 12 Jahren zur Prophylaxe von COVID-19) mit Casirivimab/Imdevimab ein wirksames und gut verträgliches, antiviral-wirkendes Medikament für die Postexpositionsprophylaxe nach einem bekannten Risikokontakt mit einer SARS-CoV-2-infizierten Person zur Verfügung. Casirivimab/Imdevimab blockieren, bei den Virusvarianten, an die sie binden können, die Oberflächenproteine von SARS-CoV-2 und verhindern so bereits die Infektion und bei denen, die sich doch infizieren, verläuft die Infektion häufiger asymptomatisch, d. h. die klinische Ausprägung des Krankheitsbildes wird verhindert. Durch Casirivimab/Imdevimab wird das Risiko einer SARS-CoV-2 Infektion (unabhängig von Symptomen) nach Risikokontakt um 62 % gegenüber der ZVT „Beobachtendes Abwarten“ reduziert. Selbst, wenn es zu einer Infektion kommt, kann das Risiko Symptome zu entwickeln um 81 % reduziert werden. Gleichzeitig wird das Risiko für Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch oder Tod um 92 % reduziert. Somit wird insgesamt schweren Verläufen und damit verbundenen weiteren Komplikationen, die für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patient:innen schwerwiegende Einschränkungen mit sich bringen, vorgebeugt. Besonders für Patient:innen, die aufgrund bestehender Erkrankungen (z. B. Immundefizienz, maligne hämatologische Erkrankungen) und/oder bestehender Therapien (z. B. mit immunsupprimierender/-modulierender Wirkung) durch Impfungen nicht ausreichend geschützt sind, bieten Casirivimab/Imdevimab eine gute Therapieoption.

In der Gesamtschau liegt für Casirivimab/Imdevimab in der Anwendung als Postexpositionsprophylaxe durch die Vermeidung von Infektionen und COVID-19-Erkrankungen, sowie von Hospitalisierungen, Notaufnahmebesuchen oder Notfallambulanzbesuchen aufgrund von COVID-19 sowie Todesfällen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

B: Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Die vorliegende COV-2067-Studie beinhaltet über 1000 Patient:innen je Behandlungsarm mit über zehn Zentren, die beobachteten Effektschätzer haben weitestgehend einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$), die Ergebnisse innerhalb der Studie sind konsistent und erfüllt somit die Anforderungen des IQWiG. Zusätzlich sind alle Anforderungen der CPMP-Richtlinie für die Einreichung einer pivotalen Studie erfüllt. Die COV-2067-Studie ist damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

Für Patient:innen (ab 12 Jahre) zur Behandlung einer bestätigten COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung besteht, steht mit Casirivimab/Imdevimab eine wirksame und außerordentlich gut verträgliche antivirale Behandlungsoption zur Verfügung. Casirivimab/Imdevimab greifen bei den Virusvarianten, an die sie binden können, früh in den viralen Replikationszyklus von SARS-CoV-2 ein und verhindern bei Anwendung in der frühen Erkrankungsphase die Progression der COVID-19-Erkrankung zu einem schweren Verlauf, der mit Hospitalisierung einhergeht und eine zusätzliche Sauerstoffgabe erforderlich macht und helfen so auch das Gesundheitssystem gerade in der Pandemiesituation zu entlasten.

Für Casirivimab/Imdevimab liegt für Patient:innen (ab 12 Jahre) zur Behandlung einer bestätigten COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung besteht, gegenüber der ZVT folgender Zusatznutzen vor:

- Für den Endpunkt „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ liegt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.
- Für den Endpunkt „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ liegt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Für den Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ liegt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.
- Für die Kategorie Verträglichkeit zeigte sich insgesamt ein außerordentlich günstiges Sicherheitsprofil und damit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Durch die Verringerung des Risikos von Hospitalisierungen oder Todesfällen um 72 % und der Verkürzung der Dauer schwerer Symptome um 3 Tage im Vergleich zur ZVT liegt für Casirivimab/Imdevimab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

A: Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht

Die von SARS-CoV-2 verursachte COVID-19-Erkrankung zeichnet sich durch ihr klinisch sehr variables Bild aus, das von milden bis zu sehr schweren Verläufen mit Multiorganversagen und Tod reicht. Aufgrund der vergleichsweise langen Inkubationszeit, der Gefahr durch prä- und asymptomatische Übertragungen, der Virusdynamik, dem Auftreten und der sehr schnellen weltweiten Verbreitung neuer Virusvarianten (VOC und VOI), die sich in der Kontagiosität, der Sensitivität der Diagnostik, der Schwere des klinischen Verlaufes und/oder der Immunität nach Impfung oder Genesung unterscheiden, ist die Bekämpfung der Pandemie langwierig und schwierig.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Casirivimab/Imdevimab zur Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die Kontakt zu einer SARS-CoV-2-infizierten Person hatten. Diese beinhaltet zum einen Personen mit Exposition und negativem Testbefund, und zum anderen auch Personen, welche bereits SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test positiv, jedoch asymptomatisch sind. Dabei sind laut Fachinformation bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse und Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab gegen besorgniserregende Virusvarianten, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, zu berücksichtigen

B: Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Casirivimab/Imdevimab umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das relevante Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. Das RKI definiert als Risikogruppen für schwere Verläufe unter anderem ältere Personen ab etwa 50 – 60 Jahren, Männer, adipöse Personen, Schwangere, Personen mit bestimmten Vorerkrankungen, wie Herz-Kreislaufkrankungen (z. B. koronare Herzerkrankung und Bluthochdruck), chronische Lungenerkrankungen (z. B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease [COPD]), chronische Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen, sowie Patient:innen mit geschwächtem Immunsystem.

Dabei sind laut Fachinformation bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse und Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab gegen besorgniserregende Virusvarianten, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, zu berücksichtigen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

A: Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht

SARS-CoV-2 verläuft zwar in der Regel häufig asymptomatisch oder mild, kann jedoch in 10 – 15 % der Fälle eine komplexe, lebensbedrohliche Erkrankung auslösen.

Für die Teile der Bevölkerung, die aufgrund einer vorliegenden angeborenen oder erworbenen Immundefizienz oder aufgrund immunsupprimierender Therapien nicht effektiv durch eine Impfung geschützt sind, sind antivirale Medikamente wichtig, die zur Prophylaxe eingesetzt werden können und effektiv (symptomatische) Infektionen verhindern. Sie können durch ihre antivirale Aktivität Infektionsketten durchbrechen.

Für die Postexpositionsprophylaxe stehen derzeit keine alternativen Therapieoptionen bei COVID-19 zur Verfügung. Damit schließen Casirivimab/Imdevimab mit ihrer einmaligen Gabe, der Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion und einer COVID-19-Erkrankung mit möglichen Folgekomplikationen die bestehende Therapielücke.

B: Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

In der frühen Phase der Erkrankung, in der die Virusreplikation im Vordergrund steht und die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten ist, dass eine Sauerstoffgabe erforderlich ist, werden Medikamente benötigt, die direkt antiviral an der Wirtszelle wirken und die Virusreplikation und somit die Produktion zahlreicher Nachkommenviren effektiv hemmen. Durch rasches frühes Eingreifen in die Infektion können potenziell schwere klinische Verläufe mit Hospitalisierungen und Beatmungspflichtigkeit verhindert und das Gesundheitssystem gerade in der Pandemiesituation entlastet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patient:innen mit milder bis moderater COVID-19-Erkrankung, die nicht sauerstoffpflichtig sind, wurden mit Casirivimab/Imdevimab und Regdanivimab im November 2021 erste antivirale Therapien durch die EMA zugelassen. Im Dezember und Januar erfolgte die Zulassung weiterer antiviraler Therapien durch die EMA. Bislang stehen jedoch in der Pandemiesituation noch nicht alle zugelassenen Arzneimittel in Deutschland zur Verfügung. Casirivimab/Imdevimab war die erste zugelassene Kombination monoklonaler Antikörper, die in der frühen Phase der Erkrankung gezielt antiviral wirkt. Ihr Einsatz verhindert Hospitalisierungen und Todesfälle und die Progression zu einer sauerstoffpflichtigen COVID-19-Erkrankung und deckt somit den wichtigen, bisher nicht ausreichend durch medikamentöse Alternativen abgedeckten Bereich von Patient:innen ab, die initial ambulant versorgt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht*	nicht berechenbar
B	Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht*	nicht berechenbar
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *: Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve [®]) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve [®]) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen.		

Jegliche Zahlen und Übersichten zum Infektionsgeschehen spiegeln die außergewöhnliche und hochdynamische pandemische Lage wider. Zudem wird die Anzahl der gemeldeten COVID-19-Fälle von weiteren Faktoren wie unter anderem der Auslastung der zuständigen Behörden, der Verfügbarkeit und Annahme von Testmöglichkeiten sowie der Teststrategie stark beeinflusst. Einen weiteren Einfluss übt das sich ständig verändernde Impfgeschehen aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daher gibt es keine epidemiologischen Kennzahlen für die neuartige COVID-19-Erkrankung, die sich allgemeingültig auf das aktuelle oder die kommenden Jahre anwenden lassen.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patient:innengruppen und Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patient:innengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht*	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	nicht berechenbar
B	Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht*	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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.	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	nicht berechenbar

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 *: Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht*	nicht zutreffend
B	Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht*	nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 *: Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®]) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®]) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen.

Laut seiner Allgemeinverfügung vom 14.03.2022 hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zur Versorgung der Bevölkerung und zur gezielten Behandlung von COVID-19-Erkrankten Arzneimittel mit monoklonalen Antikörpern zentral beschafft. Dazu zählt auch das zu bewertende Arzneimittel Casirivimab/Imdevimab. Die vom BMG beschafften monoklonalen Antikörper werden, auch soweit zwischenzeitlich in der Europäischen Union eine Genehmigung zum Inverkehrbringen erteilt worden ist, zunächst noch nicht auf dem üblichen Vertriebsweg zur Verfügung stehen. Eine Versorgung mit diesen monoklonalen Antikörpern ist bis auf weiteres nur aus den vom BMG zuvor beschafften Beständen des jeweiligen Arzneimittels möglich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daher ist das zu bewertende Arzneimittel derzeit nicht in der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit entsprechenden Preisen gelistet. Den Krankenkassen entstehen keine Kosten für die Erstattung von Casirivimab/Imdevimab.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patient:innengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patient:innengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht*	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person.	patient:innenindividuell
B	Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht*	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 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	patient:innenindividuell
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *: Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®]) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®]) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Ronapreve[®] (Mehrdosendurchstechflaschen/Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung) entnommen. Dabei wurden die Abschnitte 4.2 – 4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt. Die Anwendung soll unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Anaphylaxie, möglich ist. Die Patient:innen sind nach der Anwendung gemäß lokaler medizinischer Praxis zu überwachen.

Bei der Anwendung von Ronapreve sind Informationen über die Aktivität von Ronapreve gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Dosierung

Behandlung

Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion (siehe Tabelle 3-14) verabreicht werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

Casirivimab und Imdevimab sind innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome zu verabreichen.

Prophylaxe

Postexpositionsprophylaxe

Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht werden (siehe Tabellen 3-14 und 3-15).

Casirivimab und Imdevimab sind so bald wie möglich nach Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*) infizierten Person zu verabreichen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Subkutane Anwendung zur Behandlung von COVID-19

Die klinische Wirksamkeit von Ronapreve bei subkutaner Anwendung zur Behandlung von COVID-19 wurde nicht in klinischen Prüfungen untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab in den ersten 48 Stunden nach subkutaner Anwendung von 600 mg jedes monoklonalen Antikörpers deutet auf eine geringere Serumexposition im Vergleich zur intravenösen Anwendung der gleichen Dosis hin. Es ist nicht bekannt, ob Unterschiede in der anfänglichen systemischen Exposition zu Unterschieden in der klinischen Wirksamkeit führen. Es wird empfohlen, die subkutane Anwendung nur dann zu wählen, wenn eine intravenöse Anwendung nicht möglich ist und zu einer Verzögerung der Behandlung führen würde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie wurden bei der Anwendung von Casirivimab und Imdevimab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei der intravenösen Anwendung von Casirivimab und Imdevimab beobachtet.

Die in klinischen Studien beobachteten infusionsbedingten Reaktionen waren meist von mittlerem Schweregrad und wurden typischerweise während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion beobachtet. Die häufig berichteten Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schwindelgefühl (oder Synkope), Hautausschlag, Urtikaria und Flush. Infusionsbedingte Reaktionen können sich jedoch als schwere oder lebensbedrohliche Ereignisse präsentieren und andere Anzeichen und Symptome umfassen.

Wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, kann die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder abgebrochen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Casirivimab und Imdevimab sind monoklonale Antikörper, die nicht über die Niere ausgeschieden oder durch Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt werden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auftreten, die über die Niere ausgeschieden werden oder die Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind.

Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Zur Anwendung von Casirivimab und Imdevimab bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt. Es ist bekannt, dass humane Immunglobulin-G1 (IgG1)-Antikörper die Plazentaschranke überwinden. Es ist nicht bekannt, ob der potenzielle Übergang von Casirivimab und Imdevimab einen Behandlungsnutzen oder ein Behandlungsrisiko für den sich entwickelnden Fötus darstellt. Da Casirivimab und Imdevimab sich jedoch direkt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richten und in den Studien zur Kreuzreaktivität von Geweben keine Kreuzreaktivität mit reproduktivem oder fötalem Gewebe festgestellt wurde, sind negative Auswirkungen auf den sich entwickelnden Fötus nicht zu erwarten. Ronapreve sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Fötus unter Berücksichtigung aller damit verbundenen gesundheitlichen Faktoren rechtfertigt. Wenn eine Frau während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte sie darüber informiert werden, dass nicht bekannt ist, ob ein potenzielles Risiko für den Fötus besteht.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Casirivimab und Imdevimab in die Muttermilch übergehen. Es ist jedoch bekannt, dass maternales IgG während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergeht. Da Casirivimab und Imdevimab sich direkt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richten, und im Hinblick auf die geringe systemische Resorption nach oraler Aufnahme von Antikörpern, kann die Anwendung von Ronapreve während der Stillzeit, wenn klinisch indiziert, in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur HandhabungZubereitung von Ronapreve für die Infusion

Ronapreve muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Annex IID genannt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.