

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)*

Roche Pharma AG

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.04.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Neutralisationsdaten pseudotypisierter virusähnlicher Partikel für die vollständige Sequenz oder für wichtige Substitutionsvarianten des SARS-CoV-2-S-Proteins von besorgniserregenden/unter Beobachtung stehenden Varianten mit Casirivimab und Imdevimab allein oder in Kombination [13] .....	8
Tabelle 2-4: Neutralisationsdaten authentischer besorgniserregender/unter Beobachtung stehender SARS-CoV-2-Varianten mit Casirivimab und Imdevimab allein oder in Kombination [5; 6] .....	10
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Zelleintritt von SARS-CoV-2 [2].....	7
Abbildung 2: Die nicht-kompetitive Bindung von Casirivimab und Imdevimab an das Spike-Protein von SARS-CoV-2 (Quelle: eigene Abbildung nach [7]) .....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE-2	Angiotensin-Converting Enzyme 2 (Angiotensin-konvertierendes Enzym 2)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COVID-19	Coronavirus Disease-19 (Coronavirus-2019-Erkrankung)
PZN	Pharmazentralnummer
RBD	Rezeptor-Bindedomäne
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
S-Protein	Spike-Protein
TMPRSS2	Transmembrane Protease, Serine Subtype 2 (Transmembrane Serinprotease 2)
VLP	Virus-Like Particles (Virus-ähnliche Partikel)
VOC	Variants of Concern (Besorgniserregende Virusvarianten)
VOI	Variants of Interest (Unter Beobachtung stehende Virusvarianten)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Casirivimab/Imdevimab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Ronapreve®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>noch nicht zugewiesen</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
noch nicht zugewiesen	EU/1/21/1601/002	120 mg/ml Casirivimab + 120 mg/ml Imdevimab	2 Mehrdosendurchstechflaschen mit je 11,1 ml
noch nicht zugewiesen	EU/1/21/1601/001	120 mg/ml Casirivimab + 120 mg/ml Imdevimab	2 Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung mit je 2,5 ml

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Casirivimab/Imdevimab ist die erste zugelassene Kombination zweier neutralisierender monoklonaler Antikörper, die durch Blockade des Oberflächenproteins von SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2) bereits das Eindringen des Virus in die Wirtszelle verhindert.

Als obligate Zellparasiten sind Viren zur Vermehrung auf eine Wirtszelle angewiesen, die sie zunächst infizieren müssen. Dafür nutzt SARS-CoV-2, ebenso wie alle anderen Coronaviren, das in der Virusmembran vorkommende Oberflächenglykoprotein „Spike-Protein“ (abgekürzt auch S-Protein) [1]. Das Spike-Protein selbst besteht aus zwei funktionellen Untereinheiten: der S1- und der S2-Untereinheit. Die S1-Untereinheit enthält die Rezeptorbindedomäne (RBD), welche die Bindung an den zellulären Rezeptor auf der Wirtszelle vermittelt. Die S2-Untereinheit ist für die Fusion der viralen mit der zellulären Membran zuständig [2].

Als zellulärer Rezeptor von SARS-CoV-2 wurde das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE-2, Angiotensin-Converting Enzyme 2) identifiziert [3]. Nach Bindung des Spike-Proteins über die RBD an ACE-2 erfolgt die Fusion und der Viruseintritt in die Wirtszelle. Hierfür ist eine Spaltung innerhalb der S2-Untereinheit des Spike-Proteins erforderlich. Diese erfolgt bei SARS-CoV-2 durch die zelluläre, transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2, Transmembrane Protease, Serine Subtype 2), die somit einen wichtigen Cofaktor für eine erfolgreiche Infektion darstellt. In der Folge kommt es zur Fusion der Virus- mit der Zellmembran und das Virus gelangt in die Wirtszelle (Abbildung 1) [2]. Das Spike-Protein ist somit essenziell für die Infektiosität des Virus.

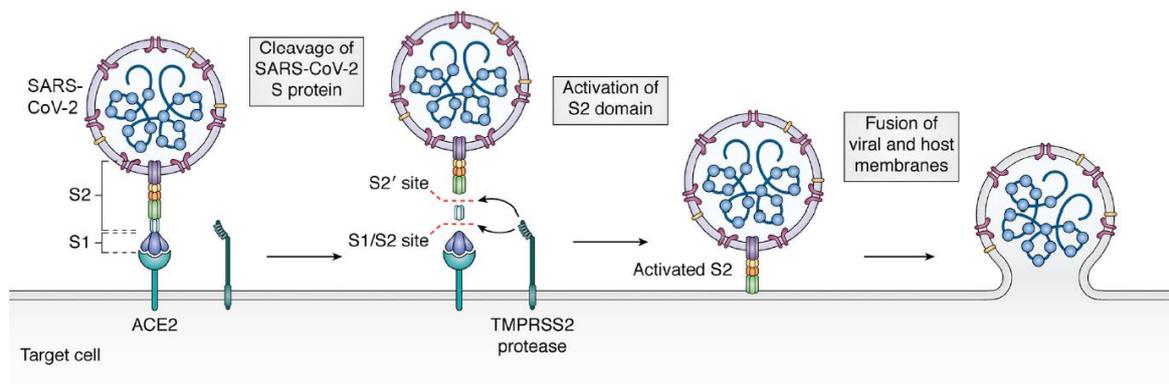


Abbildung 1: Zelleintritt von SARS-CoV-2 [2]

Durch Bindung von Casirivimab/Imdevimab an zwei nicht-überlappende Epitope der RBD im Spike-Protein von SARS-CoV-2 wird die Interaktion des Spike-Proteins mit seinem zellulären Rezeptor ACE-2 blockiert und somit die Infektion der Wirtszellen verhindert. Damit wird bereits der erste Schritt des viralen Replikationszyklus blockiert. Diese frühe Blockade der Virusvermehrung kann vor schweren Infektionen schützen und auch die Gefahr der Ansteckung, die von den primär Infizierten ausgeht, reduzieren. [4-6].

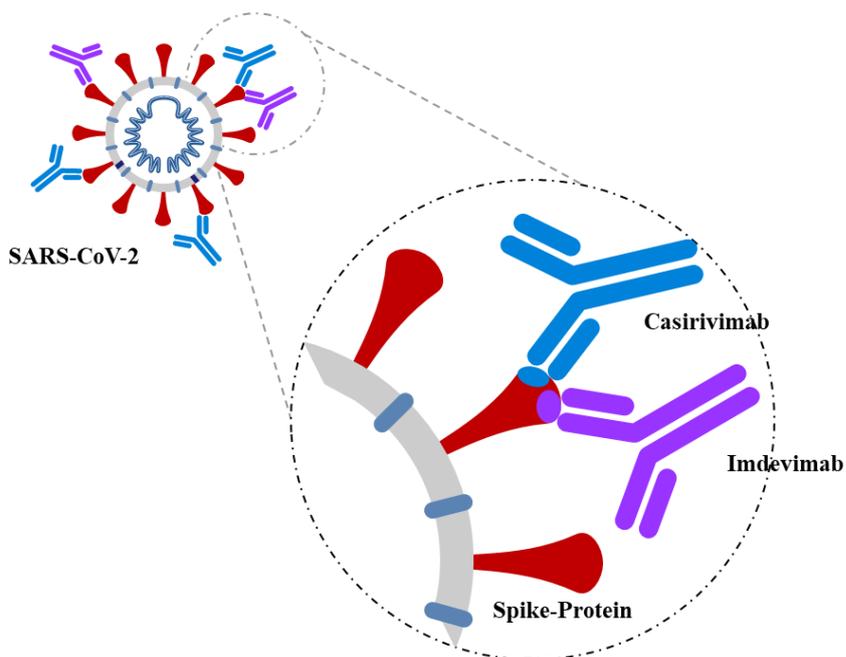


Abbildung 2: Die nicht-kompetitive Bindung von Casirivimab und Imdevimab an das Spike-Protein von SARS-CoV-2 (Quelle: eigene Abbildung nach [7])

Das Spike-Protein ist das Hauptziel der humoralen Immunantwort des Wirtes [8]. Dadurch ist das Spike-Protein generell einem hohen Selektionsdruck ausgesetzt, was zur Entstehung von Virusvarianten mit Mutationen führen kann, bei denen die Wirksamkeit von Impfstoffen und Antikörpern beeinflusst sein kann [9].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der kombinierte Einsatz der beiden Antikörper Casirivimab/Imdevimab, die jeweils an unterschiedliche Epitope des Spike-Proteins binden, verringert die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung sogenannter Escape-Varianten mit Mutationen im Spike-Protein, die mit einem Wirkverlust einhergehen können [10].

Die antivirale Aktivität von Casirivimab/Imdevimab gegen verschiedene SARS-CoV-2-Pseudoviruspartikel, die verschiedene Mutationen im Spike-Protein aufweisen, sowie gegen natürlich vorkommende Virusvarianten des SARS-CoV-2, wurde *in vitro* überprüft [5; 6]. Sowohl in Neutralisationsassays mit Pseudovirus-Partikeln, die einzelne oder mehrere Mutationen im Spike-Protein tragen, als auch in Neutralisationsassays mit verschiedenen natürlich vorkommenden Virusvarianten (Variants of Concern [VOC], Variants of Interest [VOI]), behält Casirivimab/Imdevimab bei einem überwiegenden Anteil weiterhin seine antivirale Aktivität bei (Tabelle 2-3, Tabelle 2-4) [11-13]. Bei der im November 2021 erstmals in Südafrika beschriebenen Omikron-Variante (B.1.1.529) mit ihren Sublinien (BA.1, BA.2, BA.3), die sich rasant weltweit ausgebreitet hat und in der ersten Kalenderwoche 2022 auch in Deutschland zur vorherrschenden Virusvariante wurde, zeigen die Neutralisationsassays mit Pseudoviruspartikeln, die das vollständige S-Protein von Omikron tragen, keine neutralisierende Aktivität mehr. Auch unabhängige Studien zeigten dies [14]. Infolgedessen wurden unmittelbar die zuständigen Zulassungsbehörden sowie der Inverkehrbringer informiert und eine Anpassung der Fachinformation vorgenommen [5; 6].

Tabelle 2-3: Neutralisationsdaten pseudotypisierter virusähnlicher Partikel für die vollständige Sequenz oder für wichtige Substitutionsvarianten des SARS-CoV-2-S-Proteins von besorgniserregenden/unter Beobachtung stehenden Varianten mit Casirivimab und Imdevimab allein oder in Kombination [13]

Variante mit Spike-Protein-Substitutionen	Getestete Haupt-Substitutionen	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab und Imdevimab in Kombination	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab allein	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Imdevimab allein
B.1.1.7 (britischer Ursprung/Alpha)	Vollständiges S-Protein <sup>a</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>
B.1.351 (südafrikanischer Ursprung/Beta)	Vollständiges S-Protein <sup>b</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>	45-fach	keine Veränderung <sup>e</sup>
P.1 (brasilianischer Ursprung/Gamma)	Vollständiges S-Protein <sup>c</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>	418-fach	keine Veränderung <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (kalifornischer Ursprung/Epsilon)	L452R	keine Veränderung <sup>e</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>
B.1.526 (New Yorker Ursprung/Iota) <sup>f</sup>	E484K	keine Veränderung <sup>e</sup>	25-fach	keine Veränderung <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (indischer Ursprung/Kappa)	L452R+E484Q	keine Veränderung <sup>e</sup>	7-fach	keine Veränderung <sup>e</sup>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Variante mit Spike-Protein-Substitutionen	Getestete Haupt-Substitutionen	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab und Imdevimab in Kombination	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab allein	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Imdevimab allein
B.1.617.2/AY.3 (indischer Ursprung/Delta)	L452R+T478K	keine Veränderung <sup>e</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (indischer Ursprung /Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>	9-fach	keine Veränderung <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (kolumbianischer Ursprung/My)	R346K, E484K, N501Y	keine Veränderung <sup>e</sup>	23-fach	keine Veränderung <sup>e</sup>
C.37 (peruanischer Ursprung/Lambda)	L452Q+F490S	keine Veränderung <sup>e</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>	keine Veränderung <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Vollständiges S-Protein <sup>h</sup>	> 1 013-fach	> 1 732-fach	> 754-fach

<sup>a</sup> Pseudotypisierte VLP, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren, wurden getestet. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Pseudotypisierte VLP, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren, wurden getestet. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Pseudotypisierte VLP, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren, wurden getestet. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

<sup>d</sup> Für AY.1: Pseudotypisierte VLP, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren, wurden getestet. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

<sup>e</sup> Keine Veränderung: ≤ 5-fache Verringerung der Empfindlichkeit.

<sup>f</sup> Nicht alle Isolate der New Yorker Variante weisen die E484K-Substitution auf (Stand Februar 2021).

<sup>g</sup> Allgemein bekannt als „Delta plus“.

<sup>h</sup> Pseudotypisierte VLP, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren, wurden getestet. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Neutralisationsdaten authentischer besorgniserregender/unter Beobachtung stehender SARS-CoV-2-Varianten mit Casirivimab und Imdevimab allein oder in Kombination [5; 6]

<b>Variante mit Spike-Protein-Substitution</b>	<b>Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab und Imdevimab in Kombination</b>	<b>Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab allein</b>	<b>Reduzierte Empfindlichkeit gegen Imdevimab allein</b>
B.1.1.7 (britischer Ursprung/Alpha)	keine Veränderung <sup>a</sup>	keine Veränderung <sup>a</sup>	keine Veränderung <sup>a</sup>
B.1.351 (südafrikanischer Ursprung/Beta)	keine Veränderung <sup>a</sup>	5-fach	keine Veränderung <sup>a</sup>
P.1 (brasilianischer Ursprung/Gamma)	keine Veränderung <sup>a</sup>	371-fach	keine Veränderung <sup>a</sup>
B.1.617.1 (indischer Ursprung/Kappa)	keine Veränderung <sup>a</sup>	6-fach	keine Veränderung <sup>a</sup>
B.1.617.2 (indischer Ursprung/Delta)	keine Veränderung <sup>a</sup>	keine Veränderung <sup>a</sup>	keine Veränderung <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Keine Veränderung: ≤ 5-fache Verringerung der Empfindlichkeit.			

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Ronapreve<sup>®</sup> wird angewendet zur Prophylaxe* von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.(siehe Abschnitt 4.2)<sup>b</sup></p> <p>4.2 Prophylaxe</p> <p><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>	nein	12.11.2021	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<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).<sup>b</sup></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.</p> <p>Casirivimab und Imdevimab sind innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome zu verabreichen.</p>	nein	12.11.2021	B
<p>*: ausschließlich Postexpositionsprophylaxe [15]  a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.  b: 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 des Umfangs der Verweise, wird hier von einer Darstellung der Wortlaute abgesehen.) [5; 6].</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben der deutschen Fachinformation von Ronapreve® mit Stand März 2022 [5; 6].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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.*

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Quellen, die den administrativen Angaben zugrunde liegen, sind interne Datenbanken der F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Für die Angaben zum Wirkmechanismus von Casirivimab/Imdevimab sowie den Wirkmechanismen anderer Arzneimittel wurde auf die jeweiligen Fachinformationen sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Die zitierte Sekundärliteratur wurde über eine orientierende Recherche in PubMed identifiziert.

Die Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Codes des Arzneimittels wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) recherchiert.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H. & Thiel, V. 2021. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 155-70.
2. Hartenian, E., Nandakumar, D., Lari, A., Ly, M., Tucker, J. M. & Glaunsinger, B. A. 2020. The molecular virology of coronaviruses. *Journal of Biological Chemistry*, 295, 12910-34.
3. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H. & Nitsche, A. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181, 271-80. e8.
4. Hansen, J., Baum, A., Pascal, K. E., Russo, V., Giordano, S., Wloga, E., Fulton, B. O., Yan, Y., Koon, K. & Patel, K. 2020. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science*, 369, 1010-4.
5. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
6. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Ronapreve® 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
7. Taylor, P. C., Adams, A. C., Hufford, M. M., de la Torre, I., Winthrop, K. & Gottlieb, R. L. 2021. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 21, 382-93.
8. Long, Q.-X., Liu, B.-Z., Deng, H.-J., Wu, G.-C., Deng, K., Chen, Y.-K., Liao, P., Qiu, J.-F., Lin, Y. & Cai, X.-F. 2020. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature medicine*, 26, 845-8.
9. Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B., Gupta, R. K., Thomson, E. C., Harrison, E. M., Ludden, C., Reeve, R., Rambaut, A. & Peacock, S. J. 2021. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 409-24.
10. Baum, A., Fulton, B. O., Wloga, E., Copin, R., Pascal, K. E., Russo, V., Giordano, S., Lanza, K., Negron, N. & Ni, M. 2020. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*, 369, 1014-8.
11. Wang, P., Nair, M. S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., Yu, J., Zhang, B. & Kwong, P. D. 2021. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and B. 1.1. 7. *Nature*, 593, 130-5.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Tada, T., Dcosta, B. M., Zhou, H., Vaill, A., Kazmierski, W. & Landau, N. R. 2021. Decreased neutralization of SARS-CoV-2 global variants by therapeutic anti-spike protein monoclonal antibodies. *bioRxiv*.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2021. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>.
14. Cao, Y., Wang, J., Jian, F., Xiao, T., Song, W., Yisimayi, A., Huang, W., Li, Q., Wang, P., An, R., Wang, J., Wang, Y., Niu, X., Yang, S., Liang, H., Sun, H., Li, T., Yu, Y., Cui, Q., Liu, S., Yang, X., Du, S., Zhang, Z., Hao, X., Shao, F., Jin, R., Wang, X., Xiao, J., Wang, Y. & Xie, X. S. 2022. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*, 602, 657-63.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-127 Casirivimab/Imdevimab zur Prophylaxe von COVID-19.