



IQWiG-Berichte – Nr. 1390

**Casirivimab/Imdevimab  
(Behandlung von COVID-19) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-48  
Version: 1.0  
Stand: 13.07.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Casirivimab/Imdevimab (Behandlung von COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

19.04.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-48

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Michael Freitag, Abt. Allgemeinmedizin, Dept. Für Versorgungsforschung, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christian Siebel
- Nadia Abu Rajab
- Kirsten Janke
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Jona Lilienthal
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Casirivimab, Imdevimab, COVID-19, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT04425629

### **Keywords**

Casirivimab, Imdevimab, COVID-19, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT04425629

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>14</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	15
2.3.2 Studiencharakteristika .....	15
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>32</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	32
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	37
2.4.3 Ergebnisse .....	38
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	42
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>44</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	44
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	46
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>49</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>49</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	49
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	49
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	49
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>51</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	52
3.2.2 Verbrauch .....	52

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	53
3.2.6	Versorgungsanteile.....	53
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>54</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>54</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>54</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>55</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....</b>	<b>56</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>57</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>60</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>64</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Kaplan-Meier-Kurven .....</b>	<b>65</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>69</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffs aufgrund von COVID-19, mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19).....</b>	<b>71</b>
<b>Anhang E</b>	<b>Eigene Berechnungen.....</b>	<b>72</b>
<b>Anhang F</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>73</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab.....	3
Tabelle 3: Casirivimab/Imdevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab.....	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo .....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo .....	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo .....	18
Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien bis Tag 29 ( $\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in $\geq 1$ Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo .....	25
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo .....	27
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo .....	30
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	33
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo .....	37
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	39
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo .....	40
Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo .....	43
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Casirivimab/Imdevimab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	45
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	47
Tabelle 18: Casirivimab/Imdevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	48
Tabelle 19: Casirivimab/Imdevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	54
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	55
Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	56
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	69

Tabelle 23: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo.....	70
Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo .....	71

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studienphasen der Studie COV-2067 .....	20
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19).....	65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe 18 bis 64 Jahre zum Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19) .....	66
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe 65 bis 74 Jahre zum Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19) .....	67
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe $\geq 75$ Jahre zum Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19) .....	68
Abbildung 6: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patientinnen und Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahre und $\geq 75$ Jahre für den Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19) .....	72

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAKV	Monoklonale-Antikörper-Verordnung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mFAS	Modified Full Analysis Set
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RT-qPCR	Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)
SAF	Safety Analysis Set
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SE-C19	Symptoms Evolution of COVID-19
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
STIKO	Ständige Impfkommission
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WPAI+CIQ	Work Productivity and Activity Impairment and Classroom Impairment Questions

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.04.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.04.2022 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung <sup>b</sup> , die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht <sup>c, d</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>e</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten. c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern) mit zu berücksichtigen. d. Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen. e. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten**

Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2)-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen. Zudem sind gemäß Fachinformation bei der Auswahl der antiviralen Therapie molekulare Test- oder Sequenzierungsdaten zu berücksichtigen, wenn diese zur Verfügung stehen, um eine Anwendung bei SARS-CoV-2-Varianten auszuschließen, die nachweislich eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Casirivimab/Imdevimab aufweisen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst sind.

Auch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) beim Robert Koch-Institut (RKI) empfehlen bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe die aktuelle epidemiologische Lage und die Neutralisationsaktivität gegen die einzelnen Virusvarianten zu berücksichtigen. Bei noch nicht vorliegender Mutationsanalyse soll die Wahl der Therapie dabei nach der aktuellen epidemiologischen Situation gerichtet werden, um die Therapieeinleitung nicht zu verzögern. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass eine Anwendung von Casirivimab/Imdevimab i. d. R. nur bei Vorherrschen einer Virusvariante erfolgt, für die von einer ausreichenden Neutralisationsaktivität ausgegangen wird. Derzeit wird die Verwendung von Casirivimab/Imdevimab aufgrund der fehlenden Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante nicht empfohlen.

### **Studienpool und Studiendesign**

Für die Nutzenbewertung wird die Studie R10933-10987-COV-2067 (nachfolgend als Studie COV-2067 bezeichnet) herangezogen. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-1/2/3-Studie zur Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab bei Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung. In die Studie wurden ausschließlich nicht hospitalisierte Patientinnen und Patienten in der Frühphase der COVID-19-Erkrankung eingeschlossen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigten. Abhängig von der Studienphase bzw. der Kohorte wurden sowohl symptomatische als auch asymptomatische Patientinnen und Patienten eingeschlossen sowie Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung vorlag als auch Patientinnen und Patienten, bei denen kein Risikofaktor vorlag.

Die Studie wurde unter Verwendung eines gemeinsamen Masterprotokolls durchgeführt, das Phase 1, 2 und 3 umfasste. In der Phase 1 der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit COVID-19-Symptomen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 einer 1-maligen intravenösen Behandlung mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab, 8000 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo zufällig zugewiesen. In die Phase 2 wurden sowohl symptomatische als auch asymptomatische, erwachsene Patientinnen und Patienten in 2 separaten Kohorten eingeschlossen. In beiden Kohorten wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer 1-maligen intravenösen Behandlung mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab, 8000 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo randomisiert zugeordnet.

Zu Beginn der Phase 3 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten zunächst entsprechend des Randomisierungsschemas aus Phase 2 auf die jeweiligen Studienarme aufgeteilt. Mit Protokoll-Amendment 6 vom 14.11.2020 wurde das Studiendesign für die Phase 3 auf Basis der in Phase 1 und 2 erhobenen Daten angepasst. Der Einschluss erfolgte nun in 1 von 2 Kohorten. Erwachsenen Patientinnen und Patienten wurden in die Kohorte 1 eingeschlossen. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre wurden in die Kohorte 2 eingeschlossen. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung schwanger waren, wurden in Abhängigkeit des Alters entweder der Kohorte 1 oder 2 zugeteilt. Ab Protokoll-Amendment 7 vom 18.12.2020 bildeten Schwangere dann eine eigene Kohorte 3. Ebenfalls wurde mit Protokoll-Amendment 6 der 8000 mg-Studienarm geschlossen und ein neuer Studienarm mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab eingeführt. Mit Protokoll-Amendment 8 vom 12.03.2021 wurden Patientinnen und Patienten nicht mehr auf den Placeboarm randomisiert. In Phase 3 wurde Casirivimab/Imdevimab 1-malig intravenös an Tag 1 verabreicht, woran sich eine 169-tägige Nachbeobachtungsphase anschloss.

Patientinnen und Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Antigentest oder molekulardiagnostischem Test einer Probe, die > 72 Stunden vor Randomisierung entnommen wurde, sowie Patientinnen und Patienten mit bekanntem, positivem serologischen SARS-CoV-2-Test in der Vorgeschichte waren ab Protokoll-Amendment 6 von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 in der Vergangenheit. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, aus der Studie ausgeschlossen.

In Kohorte 1 eingeschlossene Patientinnen und Patienten mussten Symptome einer COVID-19-Erkrankung mit Beginn  $\leq 7$  Tage vor Randomisierung sowie  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Erkrankung aufweisen. Unter Protokoll-Amendment 6 und 7 wurden insgesamt 4046 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf 1200 mg Casirivimab/Imdevimab (N = 1347), 2400 mg Casirivimab/Imdevimab (N = 1350) oder Placebo (N = 1349) in Kohorte 1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land, wobei gemäß Studienplanung Zentren in den USA, Mexiko und Rumänien beteiligt waren. Der primäre Endpunkt für Kohorte 1 ist der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis Tag 29. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte

Ereignisse (UEs). Endpunkte zur Morbidität sollten bis Tag 29 beobachtet werden. Die Beobachtungsdauer für die Gesamtmortalität und die UEs betrug dagegen 169 Tage.

In Kohorte 2 eingeschlossene Patientinnen und Patienten konnten unter Protokoll-Amendment 6 sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch sein. Die Patientinnen und Patienten mussten entweder  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 aufweisen oder mit einem Mitbewohner mit Risikofaktor zusammenleben. Ab Protokoll-Amendment 7 wurde der Einschluss beschränkt auf Patientinnen und Patienten, die symptomatisch sind und  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufweisen. Die Randomisierung erfolgte wie für Kohorte 1 auf einen der 3 Studienarme (1200 mg Casirivimab/Imdevimab, 2400 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo), allerdings wurde die Casirivimab/Imdevimab-Dosis in Abhängigkeit des Körpergewichts angepasst.

In Kohorte 3 eingeschlossene schwangere Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 zufällig dem 1200 mg-Studienarm oder dem 2400 mg-Studienarm zugewiesen. Eine Randomisierung auf Placebo erfolgte nicht. Wie für Kohorte 2 beschrieben erhielten auch Patientinnen in Kohorte 3, die  $< 18$  Jahre alt waren, eine körperlsgewichtsadaptierte Casirivimab/Imdevimab-Dosis. Die Patientinnen mussten symptomatisch sein. Das Vorliegen weiterer Risikofaktoren zusätzlich zur Schwangerschaft war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Für die Kohorten 2 und 3 legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

Casirivimab/Imdevimab wurde in der Studie in allen Kohorten als 1-malige intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung erfolgte dabei weitgehend gemäß Fachinformation, wobei die Infusion über einen längeren Zeitraum verabreicht wurde. Gemäß Fachinformation ist darüber hinaus auch eine subkutane Injektion möglich, die in der Studie nicht untersucht wurde.

### ***Für die Nutzenbewertung relevante Studienphasen und Kohorten***

Die in Phase 1 und 2 erhobenen Daten sowie Daten aus der Phase 3 vor Protokoll-Amendment 6 sind aufgrund der Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation hinsichtlich der verabreichten Casirivimab/Imdevimab-Dosis für die Nutzenbewertung nicht relevant. Für die Nutzenbewertung relevant sind Daten zu Patientinnen und Patienten aus Phase 3, die unter Protokoll-Amendment 6 und 7 auf einen der beiden Studienarme 1200 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo aufgeteilt wurden. Für Kohorte 1 legt der pU in Modul 4 B des Dossiers Daten zu dieser Patientenpopulation vor.

Kohorte 2 beinhaltet eine Teilpopulation, die für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant ist. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten zwischen 12 Jahren und  $< 18$  Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die Symptome einer COVID-19-Erkrankung sowie  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufweisen. Wie oben bereits beschrieben liegen für die relevante Teilpopulation der Kohorte 2 für die vorliegende Nutzenbewertung im Dossier jedoch keine Daten vor. Daher ist eine Aussage zum Zusatznutzen auf Grundlage der vorliegenden Daten ausschließlich für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung möglich. Daten zur Kohorte 3 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da alle Patientinnen in

dieser Kohorte eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab erhielten und keine Randomisierung auf Placebo erfolgte. Auf Basis der Daten zu den schwangeren Patientinnen dieser Kohorte ist damit kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Bei einer leicht bis moderat symptomatischen COVID-19-Erkrankung sind in der Regel keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) einzubeziehen.

Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie COV-2067 stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zwar liegen gemäß Leitlinie auch Empfehlungen zu spezifischen antiviralen Substanzen für die Frühphase der COVID-19-Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor, die in der Studie nicht erlaubt waren. Allerdings wird diesen Therapieoptionen gemäß Leitlinien lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Verlauf der Pandemie insbesondere mit der Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-CoV-2 durch Impfungen und vorangegangene Virusexpositionen sowie dem Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität stetig verändert. Dass spezifische antivirale Substanzen in der Studie COV-2067 nicht erlaubt waren, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher insgesamt ohne Konsequenz.

### ***Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie***

Wie bereits oben beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Impfung gegen SARS-CoV-2 aus dem Phase-3-Teil der Studie COV-2067 ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung aufgrund von Impfungen und ggf. vorangegangener Virusexposition bereits eine vollständige Immunisierung auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen entsprechend der Definition der ständigen Impfkommission (STIKO) kann allerdings weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung bestehen. Gleiches gilt gemäß Angaben der Fachgruppe COVRIIN für

Patientinnen und Patienten bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten, die kein ausreichendes Impfansprechen zeigen und daher nicht vollständig immunisiert sind, wurden in der Studie COV-2067 nicht eingeschlossen. Ebenso nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf zur Folge haben. Ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie COV-2067 auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist jedoch möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Darüber hinaus waren aus dem Phase-3-Teil der Studie COV-2067 Patientinnen und Patienten mit bekanntem, positivem serologischen SARS-CoV-2-Test sowie Patientinnen und Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Antigentest oder molekular diagnostischem Test einer Probe, die > 72 Stunden vor Randomisierung entnommen wurde, ausgeschlossen. Etwa ein Viertel der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies trotz dieser Einschränkungen gemäß Einschlusskriterien einen positiven Serostatus zu Studienbeginn auf. Aufgrund der Einschränkungen der Studienpopulation bezüglich Genesener ist anzunehmen, dass in der Studie COV-2067 überwiegend Genesene nach asymptomatischer Infektion eingeschlossen wurden. Daher bleibt unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit positivem Serostatus mit Genesenen nach einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung, die im aktuellen Versorgungskontext einen Großteil der Population des vorliegenden Anwendungsgebiets darstellen, vergleichbar sind.

Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegesehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Auf Basis der Angaben im Dossier ist unklar, mit welcher Virusvariante die in der Studie COV-2067 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren und für wie viele Patientinnen und Patienten überhaupt eine Genotypisierung des Virus vorlag. Allerdings lag die Omikron-Variante zum Zeitpunkt des Einschlusses der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Studienpopulation (Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 ab Protokoll-Amendment 6 bis Protokoll-Amendment 8 [11/2020 bis 02/2021]) noch nicht vor. In-vitro-Neutralisationsassays zeigen eine deutlich verringerte Neutralisationsaktivität von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorherrschenden Omikron-Virusvariante

und deuten damit auf eine geringere Wirksamkeit hin. Von einer Verwendung von Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung der COVID-19-Erkrankung bei Vorliegen der Omikron-Variante wird daher abgeraten.

Zusammenfassend sind auf Basis der Studie COV-2067 Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sowie Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

### **Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird bezüglich des Phase-3-Teils der Studie COV-2067 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen als niedrig eingestuft.

Wie bereits beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie COV-2067 eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie COV-2067 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

## **Morbidität**

### *Hospitalisierung aufgrund von COVID-19*

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

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

Für den Endpunkt Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

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

Für die Endpunkte Rückkehr zu normaler Gesundheit, Rückkehr zu normalen Aktivitäten und Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

## **Nebenwirkungen**

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

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Bei der Erhebung der SUEs und der schweren UEs wurden in der Studie COV-2067 erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Der pU legt für diese Endpunkte in Modul 4 B des Dossiers zwar Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor, allerdings bleibt unklar, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft und

dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab nicht verwertbar sind. Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie darüber hinaus nicht systematisch erhoben. Die Ergebnisse zu infusionsbedingten Reaktionen sind aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung und einer verlängerten Infusionsdauer in der Studie COV-2067 ebenfalls nicht verwertbar. Insgesamt liegen damit keine verwertbaren Daten zur Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und schweren UEs werden angesichts des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Ereignis jedoch keine negativen Effekte von Casirivimab/Imdevimab in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab infrage stellen können. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Wie beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung besteht. Zudem sind Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

In der Gesamtschau zeigen sich für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, ausschließlich positive Effekte von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 sowie Abklingen von COVID-19-Symptomen (für

ältere Patientinnen und Patienten) ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Jedoch werden auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte in einem Ausmaß vermutet, welche einen Zusatznutzen infrage stellen könnten.

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab.

Tabelle 3: Casirivimab/Imdevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung <sup>b</sup> , die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht <sup>c, d, e</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>f</sup>	Patientinnen und Patienten $\geq 18$ Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> </ul>
		Patientinnen und Patienten $\geq 12$ bis $< 18$ Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom Anwendungsgebiet nicht umfasst.</p> <p>f. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung <sup>b</sup> , die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht <sup>c, d</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>e</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen [3].</p> <p>e. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Virusvarianten

Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2)-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen [3]. Zudem

sind gemäß Fachinformation bei der Auswahl der antiviralen Therapie molekulare Test- oder Sequenzierungsdaten zu berücksichtigen, wenn diese zur Verfügung stehen, um eine Anwendung bei SARS-CoV-2-Varianten auszuschließen, die nachweislich eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Casirivimab/Imdevimab aufweisen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst sind.

Auch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) beim Robert Koch-Institut (RKI) empfehlen bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe die aktuelle epidemiologische Lage und die Neutralisationsaktivität gegen die einzelnen Virusvarianten zu berücksichtigen [4,5]. Bei noch nicht vorliegender Mutationsanalyse soll die Wahl der Therapie dabei nach der aktuellen epidemiologischen Situation gerichtet werden, um die Therapieeinleitung nicht zu verzögern. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass eine Anwendung von Casirivimab/Imdevimab i. d. R. nur bei Vorherrschen einer Virusvariante erfolgt, für die von einer ausreichenden Neutralisationsaktivität ausgegangen wird. Derzeit wird die Verwendung von Casirivimab/Imdevimab aufgrund der fehlenden Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante nicht empfohlen.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Casirivimab/Imdevimab (Stand zum 15.02.2022)
- bibliografische Recherche zu Casirivimab/Imdevimab (letzte Suche am 15.02.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Casirivimab/Imdevimab (letzte Suche am 15.02.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Casirivimab/Imdevimab (letzte Suche am 15.02.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Casirivimab/Imdevimab (letzte Suche am 27.04.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
R10933-10987-COV-2067 (COV-2067 <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [6,7]	ja [8,9]	ja [10,11]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie R10933-10987-COV-2067 (nachfolgend als Studie COV-2067 bezeichnet) herangezogen. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.



Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

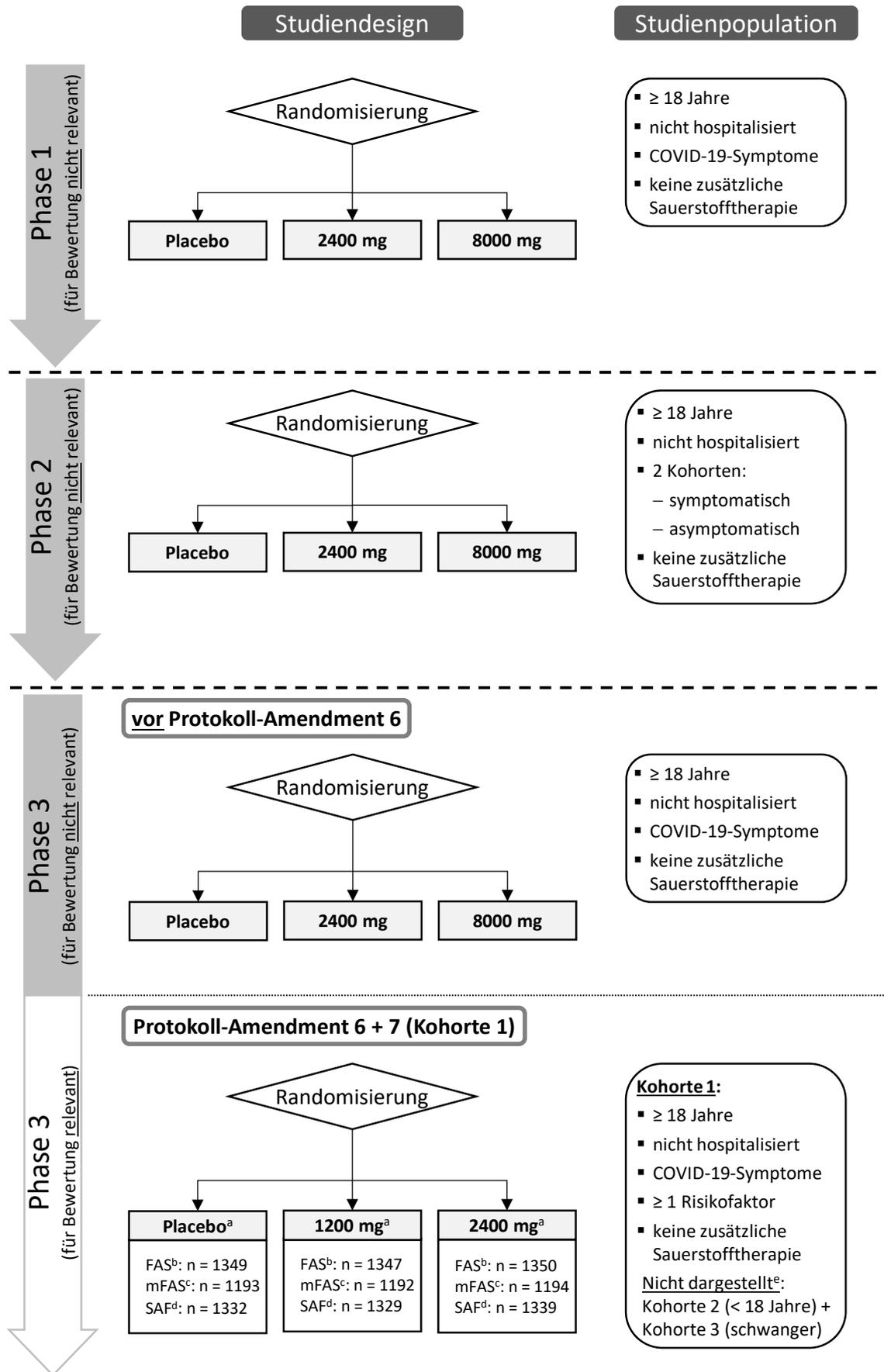
Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
<p>i. Die Risikofaktoren galten nur für die Kohorten 1 und 2 und waren: Alter <math>\geq 50</math> Jahre, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich Bluthochdruck, chronische Lungenerkrankung einschließlich Asthma, Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, chronische Nierenerkrankung einschließlich Dialyse, chronische Lebererkrankung, Schwangerschaft (aufgrund der eigenen Kohorte für schwangere Patientinnen nur unter Protokoll-Amendment 6), Immunsuppression; sowie zusätzlich ab Protokoll-Amendment 7 nur für Kohorte 2: jede genetische Grunderkrankung, neurologische Erkrankung, Stoffwechselerkrankung oder angeborene Herzerkrankung, die von der Prüferin oder dem Prüfer als Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 erachtet wurde. Unter Protokoll-Amendment 6 wurden auch Patientinnen und Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre eingeschlossen, die keinen Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufwiesen, aber mit einem Mitbewohner mit Risikofaktor zusammenlebten.</p> <p>j. Hier wird nur die Kohorte 1 dargestellt, da für die Kohorten 2 und 3 zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung noch keine Daten vorliegen. Zu Kohorte 1 liegen Auswertungen zu unterschiedlichen Analysepopulationen vor (zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text).</p> <p>k. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>l. Die Anzahl bezieht sich auf die Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die zeitgleich mit den Patientinnen und Patienten im 1200 mg-Studienarm eingeschlossen wurden.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-qPCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich:  
Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
COV-2067	Casirivimab/Imdevimab 1200 mg (600 mg/600 mg), i. v., 1-malig an Tag 1	Placebo i. v., 1-malig an Tag 1
<p>Dosisanpassungen waren bei der Einmalgabe nicht erlaubt. Dosisunterbrechungen waren bei Infusionsreaktionen möglich, anschließend konnte die Infusion mit 50 % der ursprünglichen Infusionsrate fortgeführt werden. Abbruch der Infusion bei Anaphylaxie, Ödem des Larynx oder Pharynx, schwerem Bronchospasmus, Brustschmerz, Krampfanfall, schwerer Hypotension, neurologischen Symptomen sowie Symptomen, die nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes einen Abbruch der Infusion erfordern</p> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤ 30 Tage<sup>b</sup> vor Screening: COVID-19-Rekonvaleszentenplasma<sup>c</sup>, monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV-2<sup>c</sup>, intravenöse Immunglobuline<sup>c</sup>, systemische Kortikosteroide oder jegliche zugelassene, genehmigte oder in Prüfung befindliche COVID-19-Behandlung</li> <li>▪ SARS-CoV-2- oder COVID-19-Impfstoffe<sup>d</sup></li> </ul>		
<p>a. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020). b. oder ≤ 5 Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum länger ist c. Im Rahmen einer Teilnahme an Studien zur Bewertung dieser Präparate war der Zeitraum ≤ 3 Monate vor Screening oder ≤ 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparates. d. Ab Protokoll-Amendment 7 (18.12.2020) war eine Impfung gegen SARS-CoV-2 ab 90 Tage nach Gabe der Studienmedikation möglich.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; i. v.: intravenös; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-1/2/3-Studie zur Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab bei Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung. In die Studie wurden ausschließlich nicht hospitalisierte Patientinnen und Patienten in der Frühphase der COVID-19-Erkrankung eingeschlossen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigten (Sauerstoffsättigung ≥ 93 % bei Raumluft). Abhängig von der Studienphase bzw. der Kohorte wurden sowohl symptomatische als auch asymptomatische Patientinnen und Patienten eingeschlossen sowie Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung vorlag als auch Patientinnen und Patienten, bei denen kein Risikofaktor vorlag. Der Nachweis der SARS-CoV-2-Infektion erfolgte mittels eines Antigentests, quantitativen Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-qPCR)-Tests oder eines anderen molekulardiagnostischen Tests einer Probe, die ≤ 72 Stunden vor Randomisierung entnommen wurde.

Die Studie wurde unter Verwendung eines gemeinsamen Masterprotokolls durchgeführt, das Phase 1, 2 und 3 umfasste. Im Studienverlauf erfolgten mehrere Anpassungen des Masterprotokolls bezüglich der eingesetzten Dosierung und der Ein- und Ausschlusskriterien, die sich zum Teil auf unterschiedliche Studienphasen beziehen. Die unterschiedlichen Studienphasen mit den untersuchten Patientinnen und Patienten und den eingesetzten Dosierungen sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt.



- a. Der Placeboarm wurde mit Protokoll-Amendment 8 (12.03.2021) geschlossen. Patientinnen und Patienten, die ab Amendment 8 eingeschlossen wurden, sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und werden nicht dargestellt.
  - b. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten.
  - c. Die mFAS-Population umfasst alle Patientinnen und Patienten der FAS-Population mit einem zu Studienbeginn durch das Zentrallabor bestätigten, positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test aus einem Nasopharynx-Abstrich. Zu dieser Analysepopulation liegen im Dossier Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität vor.
  - d. Die SAF-Population umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Zu dieser Analysepopulation liegen im Dossier Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor.
  - e. Für die Kohorten 2 und 3 liegen zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung keine Daten vor.
- COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; FAS: Full Analysis Set; mFAS: Modified Full Analysis Set; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Analysepopulation; RT-qPCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SAF: Safety Analysis Set; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

#### Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studienphasen der Studie COV-2067

In der Phase 1 der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit COVID-19-Symptomen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 einer 1-maligen intravenösen Behandlung mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab, 8000 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo zufällig zugewiesen. In die Phase 2 wurden sowohl symptomatische als auch asymptomatische, erwachsene Patientinnen und Patienten in 2 separaten Kohorten eingeschlossen. In beiden Kohorten wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer 1-maligen intravenösen Behandlung mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab, 8000 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo randomisiert zugeordnet. Die Studiendauer in Phase 1 und Phase 2 betrug jeweils 29 Tage.

Zu Beginn der Phase 3 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten zunächst entsprechend des Randomisierungsschemas aus Phase 2 auf die jeweiligen Studienarme aufgeteilt. Mit Protokoll-Amendment 6 vom 14.11.2020 wurde das Studiendesign für die Phase 3 auf Basis der in Phase 1 und 2 erhobenen Daten angepasst. Der Einschluss erfolgte nun in 1 von 2 Kohorten. Erwachsenen Patientinnen und Patienten wurden in die Kohorte 1 eingeschlossen. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre wurden in die Kohorte 2 eingeschlossen. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung schwanger waren, wurden in Abhängigkeit des Alters entweder der Kohorte 1 oder 2 zugeteilt. Ab Protokoll-Amendment 7 vom 18.12.2020 bildeten Schwangere dann eine eigene Kohorte 3. Ebenfalls wurde mit Protokoll-Amendment 6 der 8000 mg-Studienarm geschlossen und ein neuer Studienarm mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab eingeführt. Mit Protokoll-Amendment 8 vom 12.03.2021 wurden Patientinnen und Patienten auf Empfehlung des unabhängigen Datenüberwachungskomitees (IDMC) nicht mehr auf den Placeboarm randomisiert. In Phase 3 wurde Casirivimab/Imdevimab 1-malig intravenös an Tag 1 verabreicht, woran sich eine 169-tägige Nachbeobachtungsphase anschloss.

Patientinnen und Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Antigentest oder molekulardiagnostischem Test einer Probe, die > 72 Stunden vor Randomisierung entnommen wurde, sowie

Patientinnen und Patienten mit bekanntem, positivem serologischen SARS-CoV-2-Test in der Vorgeschichte waren ab Protokoll-Amendment 6 von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 in der Vergangenheit. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, aus der Studie ausgeschlossen. Ab Protokoll-Amendment 7 war allerdings eine Impfung ab 90 Tage nach Gabe der Studienmedikation möglich.

In Kohorte 1 eingeschlossene Patientinnen und Patienten mussten Symptome einer COVID-19-Erkrankung mit Beginn  $\leq 7$  Tage vor Randomisierung sowie  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Erkrankung aufweisen. Unter Protokoll-Amendment 6 und 7 wurden insgesamt 4046 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf 1200 mg Casirivimab/Imdevimab (N = 1347), 2400 mg Casirivimab/Imdevimab (N = 1350) oder Placebo (N = 1349) in Kohorte 1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land, wobei gemäß Studienplanung Zentren in den USA, Mexiko und Rumänien beteiligt waren. Allerdings wurde die Kohorte 1 überwiegend in Studienzentren in den USA rekrutiert. Der primäre Endpunkt für Kohorte 1 ist der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis Tag 29. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Endpunkte zur Morbidität sollten bis Tag 29 beobachtet werden. Die Beobachtungsdauer für die Gesamtmortalität und die UEs betrug dagegen 169 Tage.

In Kohorte 2 eingeschlossene Patientinnen und Patienten konnten unter Protokoll-Amendment 6 sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch sein. Die Patientinnen und Patienten mussten entweder  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 aufweisen oder mit einem Mitbewohner mit Risikofaktor zusammenleben. Ab Protokoll-Amendment 7 wurde der Einschluss beschränkt auf Patientinnen und Patienten, die symptomatisch sind und  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufweisen. Die Randomisierung erfolgte wie für Kohorte 1 auf einen der 3 Studienarme (1200 mg Casirivimab/Imdevimab, 2400 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo), allerdings wurde die Casirivimab/Imdevimab-Dosis in Abhängigkeit des Körpergewichts angepasst. Patientinnen und Patienten  $\geq 40$  kg Körpergewicht erhielten die Casirivimab/Imdevimab-Dosis, die auch Erwachsene in Kohorte 1 erhielten (entweder 1200 mg oder 2400 mg). Patientinnen und Patienten  $< 40$  kg erhielten eine reduzierte körperlsgewichtsadaptierte Dosis.

In Kohorte 3 eingeschlossene schwangere Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 zufällig dem 1200 mg-Studienarm oder dem 2400 mg-Studienarm zugewiesen. Eine Randomisierung auf Placebo erfolgte nicht. Wie für Kohorte 2 beschrieben erhielten auch Patientinnen in Kohorte 3, die  $< 18$  Jahre alt waren, eine körperlsgewichtsadaptierte Casirivimab/Imdevimab-Dosis. Die Patientinnen mussten symptomatisch sein. Das Vorliegen weiterer Risikofaktoren zusätzlich zur Schwangerschaft war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Für die Kohorten 2 und 3 legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

Casirivimab/Imdevimab wurde in der Studie in allen Kohorten als 1-malige intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung erfolgte dabei weitgehend gemäß Fachinformation [3], wobei die Infusion über einen längeren Zeitraum gegenüber der Vorgabe der Fachinformation von 20 bis 30 Minuten verabreicht wurde (mediane Dauer der Casirivimab/Imdevimab-Infusion 60 Minuten [1. Quartil bis 3. Quartil: 60 bis 67 Minuten]). Gemäß Fachinformation ist darüber hinaus auch eine subkutane Injektion möglich, die in der Studie nicht untersucht wurde. Allerdings wird die subkutane Anwendung nur dann empfohlen, wenn eine intravenöse Anwendung nicht möglich ist und zu einer Verzögerung der Behandlung führen würde.

### **Für die Nutzenbewertung relevante Studienphasen und Kohorten**

Die in Phase 1 und 2 erhobenen Daten sowie Daten aus der Phase 3 vor Protokoll-Amendment 6 sind aufgrund der Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation hinsichtlich der verabreichten Casirivimab/Imdevimab-Dosis für die Nutzenbewertung nicht relevant [3]. Die gemäß Fachinformation vorgesehene Dosis von 1200 mg Casirivimab/Imdevimab wurde in der Studie COV-2067 erst in der Phase 3 ab Protokoll-Amendment 6 eingesetzt. Ab Protokoll-Amendment 8 erfolgte keine weitere Randomisierung auf Placebo, sondern ausschließlich auf 2 unterschiedliche Dosierungen von Casirivimab/Imdevimab. Für die Nutzenbewertung relevant sind dementsprechend Daten zu Patientinnen und Patienten aus Phase 3, die unter Protokoll-Amendment 6 und 7 auf einen der beiden Studienarme 1200 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo aufgeteilt wurden. Für Kohorte 1 legt der pU in Modul 4 B des Dossiers Daten zu dieser Patientenpopulation vor.

Kohorte 2 beinhaltet eine Teilpopulation, die für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant ist. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten zwischen 12 Jahren und < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die Symptome einer COVID-19-Erkrankung sowie  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg erhielten in der Studie hingegen eine von den Vorgaben der Fachinformation abweichende körperlängensadaptierte Dosis. Wie oben bereits beschrieben liegen für die relevante Teilpopulation der Kohorte 2 für die vorliegende Nutzenbewertung im Dossier jedoch keine Daten vor. Daher ist eine Aussage zum Zusatznutzen auf Grundlage der vorliegenden Daten ausschließlich für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung möglich. Daten zur Kohorte 3 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da alle Patientinnen in dieser Kohorte eine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab erhielten und keine Randomisierung auf Placebo erfolgte. Auf Basis der Daten zu den schwangeren Patientinnen dieser Kohorte ist damit kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

### **Analysepopulationen**

Für die Studie COV-2067 liegen zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung 2 Datenschnitte vor, die Auswertungen der Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 umfassen, die ab Protokoll-Amendment 6 in den Phase-3-Teil der Studie rekrutiert und mit der Dosis von 1200 mg Casirivimab/Imdevimab oder Placebo behandelt wurden. Der 1. Datenschnitt vom 18.02.2021 umfasst dabei eine Interimsanalyse aller Patientinnen und Patienten, die bis zum

17.01.2021 randomisiert wurden. Der 2. Datenschnitt vom 19.08.2021 umfasst alle Patientinnen und Patienten in Kohorte 1, die bis zum 24.02.2021 unter Protokoll-Amendment 6 und 7 randomisiert wurden, inklusive der 169-tägigen Nachbeobachtung. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird dieser Datenschnitt vom 19.08.2021 herangezogen, der die finale Analyse zu den Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 darstellt, die mit der Dosis von 1200 mg Casirivimab/Imdevimab behandelt wurden.

Für den 2. Datenschnitt vom 19.08.2021 legt der pU zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität im Dossier ausschließlich Analysen basierend auf der Modified-Full-Analysis-Set(mFAS)-Population der Kohorte 1 vor (N = 1192 im Casirivimab/Imdevimab-Arm und N = 1193 im Placeboarm). Gegenüber der Full-Analysis-Set(FAS)-Population, die die Gesamtheit der in Kohorte 1 randomisierten Patientinnen und Patienten darstellt, umfasst die mFAS-Population lediglich diejenigen Patientinnen und Patienten mit einem zu Studienbeginn durch das Zentrallabor bestätigten, positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test aus einem Nasopharynx-Abstrich. Patientinnen und Patienten, bei denen der Nachweis der SARS-CoV-2-Infektion zu Studieneinschluss mittels eines anderen Testverfahrens durchgeführt und zu Studienbeginn nicht durch die Testung im Zentrallabor bestätigt wurde, wurden demnach aus den Analysen ausgeschlossen. Gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM, S2e-Leitlinie, Stand 04.02.2022) ist bei erschöpften PCR-Testkapazitäten ein Therapiebeginn auf der Basis von Symptomen und positivem Antigen-Schnelltest allerdings ebenfalls möglich [12]. Grundsätzlich wären vor diesem Hintergrund Auswertungen zur FAS-Population für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Da die mFAS-Population > 80 % der FAS-Population ausmacht, sind die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der mFAS-Population zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität trotz der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem durch das Zentrallabor bestätigten, positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test dennoch verwertbar.

Die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zum 2. Datenschnitt vom 19.08.2021 für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beruhen dagegen auf der Safety Analysis Set (SAF)-Population, die auch Patientinnen und Patienten umfasst, bei denen die SARS-CoV-2-Infektion zu Studienbeginn nicht mittels RT-qPCR-Testung im Zentrallabor nachgewiesen wurde (N = 1329 im Casirivimab/Imdevimab-Arm und N = 1332 im Placeboarm). Zudem werden in der SAF-Population gegenüber der FAS-Population ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die die Studienmedikation erhielten. Da die mFAS-Population in beiden Studienarmen jeweils > 80 % der SAF-Population ausmacht, bleibt die Diskrepanz in den Analysepopulationen für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Bei einer leicht bis moderat symptomatischen COVID-19-Erkrankung sind in der Regel keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische

medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) einzubeziehen.

Gemäß der aktuellen Bewertung der Fachgruppe COVRIIN beim RKI (Stand 03.05.2022) stehen neben Casirivimab/Imdevimab die Virostatika Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir und Remdesivir sowie der neutralisierende monoklonale Antikörper Sotrovimab als antivirale Therapie in der Frühphase einer COVID-19-Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zur Verfügung [13]. Für Molnupiravir liegt zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine Zulassung vor. Die Empfehlungen der Fachgruppe COVRIIN decken sich dabei im Wesentlichen mit den Empfehlungen der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung aktuellen Leitlinien (S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 [Stand 28.02.2022] und der Leitlinie der DEGAM [Stand 04.02.2022] [12,14]). In den Leitlinien wird diesen Substanzen allerdings lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Dies wird vor allem durch das Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität und der gesteigerten Immunkompetenz der Bevölkerung begründet, welche durch Impfung sowie vorangegangene Virusexposition gefördert wird. Insgesamt ist das aktuelle Risiko wegen einer SARS-CoV-2-Infektion eine stationäre oder ambulante Therapie zu benötigen, längerfristige Einschränkungen der Lebensqualität zu erfahren oder zu versterben gemäß Angaben in der S3-Leitlinie daher nur schwer quantifizierbar [14]. Die Auswahl der geeigneten Therapie sollte gemäß Leitlinien als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von individuellem Risikoprofil, Immunisierungsstatus, Komorbiditäten, Verfügbarkeit und Kontraindikationen erfolgen.

#### ***Verabreichte Begleittherapien in der Studie COV-2067***

In der Studie COV-2067 war der Einsatz von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma, monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2, intravenösen Immunglobulinen, systemischen Kortikosteroiden sowie jeglicher zugelassenen, genehmigten oder in Prüfung befindlichen COVID-19-Behandlung nicht erlaubt. Dementsprechend war auch der Einsatz weiterer antiviraler Wirkstoffe zur Behandlung von COVID-19 nicht erlaubt. Einige der monoklonalen Antikörper bzw. antiviralen Wirkstoffe zur Behandlung von COVID-19 standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung zudem noch nicht zur Verfügung. Darüber hinaus gab es keine weiteren Einschränkungen oder spezifischen Vorgaben für die Begleitbehandlung im Interventions- sowie Kontrollarm. Auch zur Behandlung bei einem Fortschreiten der Erkrankung im Studienverlauf gab es gemäß Studienplanung keine Einschränkungen oder Vorgaben für den Einsatz von medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapien. Die COVID-19-Therapie sollte in diesem Fall gemäß lokalen Standards erfolgen.

Angaben zu den Begleittherapien, die  $\geq 2$  % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm der Kohorte 1 (ab Protokoll-Amendment 6) bis Tag 29 erhielten, sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien bis Tag 29 ( $\geq 2\%$  der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Studienarm) – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse <sup>b</sup> Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)	
	Casirivimab/Imdevimab N = 1192	Placebo N = 1193
<b>COV-2067 (Phase 3, Kohorte 1)</b>		
Gesamt	789 (66,2)	786 (65,9)
Analgetika	300 (25,2)	290 (24,3)
Paracetamol	251 (21,1)	245 (20,5)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	248 (20,8)	233 (19,5)
Lisinopril	100 (8,4)	99 (8,3)
Losartan	61 (5,1)	81 (6,8)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	130 (10,9)	152 (12,7)
Salbutamol	83 (7,0)	99 (8,3)
Antiphlogistika und Antirheumatika	130 (10,9)	139 (11,7)
Ibuprofen	92 (7,7)	107 (9,0)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	136 (11,4)	100 (8,4)
Atorvastatin	56 (4,7)	31 (2,6)
Antithrombotische Mittel	100 (8,4)	110 (9,2)
Acetylsalicylsäure	82 (6,9)	83 (7,0)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	92 (7,7)	94 (7,9)
Azithromycin	61 (5,1)	54 (4,5)
Vitamine	90 (7,6)	95 (8,0)
Vitamin D, nicht näher bezeichnet	34 (2,9)	36 (3,0)
Ascorbinsäure	50 (4,2)	48 (4,0)
Vitamine, nicht näher bezeichnet	25 (2,1)	18 (1,5)
Antidiabetika	87 (7,3)	91 (7,6)
Metformin	66 (5,5)	65 (5,4)
Beta-Adrenorezeptorantagonisten	69 (5,8)	69 (5,8)
Metoprolol	28 (2,3)	29 (2,4)
Calciumkanalblocker	74 (6,2)	59 (4,9)
Amlodipin	60 (5,0)	43 (3,6)
Diuretika	64 (5,4)	69 (5,8)
Hydrochlorothiazid	46 (3,9)	48 (4,0)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	53 (4,4)	67 (5,6)
Omeprazol	20 (1,7)	38 (3,2)
Psychoanaleptika	65 (5,5)	54 (4,5)
Psycholeptika	58 (4,9)	54 (4,5)
Husten- und Erkältungsmittel	43 (3,6)	55 (4,6)
Schilddrüsentherapie	54 (4,5)	44 (3,7)
Levothyroxin	30 (2,5)	26 (2,2)

Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien bis Tag 29 ( $\geq 2\%$  der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Studienarm) – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse <sup>b</sup> Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)	
	Casirivimab/Imdevimab N = 1192	Placebo N = 1193
Mineralstoffe	45 (3,8)	45 (3,8)
Zink	31 (2,6)	26 (2,2)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	29 (2,4)	60 (5,0)
Dexamethason	8 (0,7)	39 (3,3)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	44 (3,7)	34 (2,8)
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	22 (1,8)	40 (3,4)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	25 (2,1)	29 (2,4)
alle übrigen therapeutischen Mittel	10 (0,8)	33 (2,8)
Sauerstoff	8 (0,7)	32 (2,7)

a. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).  
b. ATC Ebene 2

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung von Wirkstoffen und Arzneimitteln; mFAS: Modified Full Analysis Set; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Begleittherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der mFAS-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie COV-2067 insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Diese wurden in beiden Studienarmen etwa gleich häufig verabreicht. Spezifische therapeutische Maßnahmen, u. a. systemische Kortikosteroide, wie Dexamethason, Remdesivir oder eine zusätzliche Sauerstoffgabe, wurden bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Diese Therapien werden allerdings auch erst in späteren Phasen der COVID-19-Erkrankung empfohlen. Es zeigt sich eine Tendenz zu einem verstärkten Einsatz im Kontrollarm (Dexamethason: 8 vs. 39 Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm; Remdesivir: 2 vs. 18 Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm; zusätzlicher Sauerstoff: 8 vs. 32 Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm). Monoklonale Antikörper und andere antivirale Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 wurden entsprechend der Studienplanung nicht eingesetzt. Weitere in der Studie häufig eingesetzte Begleittherapien spiegeln die Grunderkrankungen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf wider.

Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie COV-2067 stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zwar liegen gemäß Leitlinie auch Empfehlungen zu spezifischen antiviralen Substanzen für die Frühphase der COVID-19-Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor, die in der Studie nicht

erlaubt waren. Allerdings wird diesen Therapieoptionen wie oben beschrieben gemäß Leitlinien lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Verlauf der Pandemie insbesondere mit der Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-CoV-2 durch Impfungen und vorangegangene Virusexpositionen sowie dem Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität stetig verändert. Dass spezifische antivirale Substanzen in der Studie COV-2067 nicht erlaubt waren, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher insgesamt ohne Konsequenz.

### Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Casirivimab/Imdevimab N = 1192	Placebo N = 1193
<b>COV-2067 (Phase 3, Kohorte 1)</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	48 (15)	47 (15)
Alter [Jahre], n (%)		
18 bis 64	1043 (88)	1051 (88)
65 bis 74	100 (8)	108 (9)
≥ 75	49 (4)	34 (3)
Geschlecht [w / m], %	51 / 49	51 / 49
Land, n (%)		
USA	1116 (94)	1112 (93)
Mexiko	76 (6)	81 (7)
Gewicht [kg], MW (SD)	90,6 (23,0)	89,8 (22,6)
Viruslast zu Studienbeginn, n (%) <sup>b</sup>		
≤ 10 <sup>5</sup> Kopien/ml	260 (22)	242 (20)
> 10 <sup>5</sup> bis 10 <sup>6</sup> Kopien/ml	158 (13)	183 (15)
> 10 <sup>6</sup> bis 10 <sup>7</sup> Kopien/ml	183 (15)	205 (17)
> 10 <sup>7</sup> Kopien/ml	590 (49)	561 (47)
unbekannt	1 (<1)	2 (<1)
Serostatus zu Studienbeginn, n (%)		
negativ	798 (67)	813 (68)
positiv	311 (26)	284 (24)
andere/unklar <sup>c</sup>	83 (7)	96 (8)
Symptombdauer vor Randomisierung [Tage], Median [Q1; Q3]	3 [2; 5]	3 [2; 5]

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Casirivimab/Imdevimab N = 1192	Placebo N = 1193
Risikofaktoren für schweren COVID-19-Verlauf, n (%)		
Alter ≥ 50 Jahre	594 (50)	565 (47)
Übergewicht (BMI ≥ 30)	687 (58)	705 (59)
kardiovaskuläre Erkrankung	439 (37)	418 (35)
chronische Lungenerkrankung	200 (17)	209 (18)
Diabetes mellitus	144 (12)	153 (13)
chronische Nierenerkrankung	11 (1)	9 (1)
chronische Lebererkrankung	8 (1)	5 (<1)
immunsupprimiert	32 (3)	17 (1)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) <sup>d</sup>	55 (5)	63 (5)
<p>a. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).</p> <p>b. Viruslast in Nasopharynx-Abstrichen</p> <p>c. Der Serostatus wird als „andere/unklar“ gewertet, wenn der Serostatus weder positiv noch negativ (z. B. grenzwertiges Ergebnis) oder unbekannt ist.</p> <p>d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Lost to Follow-up (2,3 % vs. 2,5 %), Patientenentscheidung (2,1 % vs. 2,0 %)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; k. A.: keine Angabe; m: männlich; mFAS: Modified Full Analysis Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der mFAS-Population; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 48 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis war in beiden Studienarmen annähernd ausgeglichen. In beiden Studienarmen wiesen knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten eine hohe Viruslast (> 10<sup>7</sup> Kopien/ml) zu Studienbeginn auf. Etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen wiesen zu Studienbeginn einen positiven Serostatus auf. Im Median traten Symptome der COVID-19-Erkrankung in beiden Studienarmen 3 Tage vor Randomisierung auf. Die häufigsten Risikofaktoren waren Alter ≥ 50 Jahre, Übergewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen und Diabetes mellitus. Die Studie wurde überwiegend in den USA durchgeführt, nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten wurde in Zentren außerhalb der USA eingeschlossen.

### Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie bereits oben beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Impfung gegen SARS-CoV-2 aus dem Phase-3-Teil der Studie COV-2067 ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung aufgrund von Impfungen und ggf. vorangegangener Virusexposition bereits eine vollständige Immunisierung

entsprechend der Definition der ständigen Impfkommission (STIKO) [15] auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen entsprechend der Definition der STIKO [15] kann allerdings weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung bestehen. Gleiches gilt gemäß Angaben der Fachgruppe COVRIIN für Patientinnen und Patienten bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen [13]. Patientinnen und Patienten, die kein ausreichendes Impfansprechen zeigen und daher nicht vollständig immunisiert sind, wurden in der Studie COV-2067 nicht eingeschlossen. Ebenso nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf zur Folge haben. Ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie COV-2067 auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist jedoch möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Darüber hinaus waren aus dem Phase-3-Teil der Studie COV-2067 Patientinnen und Patienten mit bekanntem, positivem serologischen SARS-CoV-2-Test sowie Patientinnen und Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Antigentest oder molekulardiagnostischem Test einer Probe, die > 72 Stunden vor Randomisierung entnommen wurde, ausgeschlossen. Etwa ein Viertel der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies trotz dieser Einschränkungen gemäß Einschlusskriterien einen positiven Serostatus zu Studienbeginn auf. Aufgrund der Einschränkungen der Studienpopulation bezüglich Genesener ist anzunehmen, dass in der Studie COV-2067 überwiegend Genesene nach asymptomatischer Infektion eingeschlossen wurden. Daher bleibt unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit positivem Serostatus mit Genesenen nach einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung, die im aktuellen Versorgungskontext einen Großteil der Population des vorliegenden Anwendungsgebiets darstellen, vergleichbar sind.

Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen [3]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind (zur detaillierten

Erläuterung siehe Abschnitt 2.2). Auf Basis der Angaben im Dossier ist unklar, mit welcher Virusvariante die in der Studie COV-2067 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren und für wie viele Patientinnen und Patienten überhaupt eine Genotypisierung des Virus vorlag. Allerdings lag die Omikron-Variante zum Zeitpunkt des Einschlusses der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Studienpopulation (Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 ab Protokoll-Amendment 6 bis Protokoll-Amendment 8 [11/2020 bis 02/2021]) noch nicht vor. In-vitro-Neutralisationsassays zeigen eine deutlich verringerte Neutralisationsaktivität von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorherrschenden Omikron-Virusvariante und deuten damit auf eine geringere Wirksamkeit hin. Von einer Verwendung von Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung der COVID-19-Erkrankung bei Vorliegen der Omikron-Variante wird daher abgeraten [4,5].

Zusammenfassend sind auf Basis der Studie COV-2067 Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sowie Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
COV-2067	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird bezüglich des Phase-3-Teils der Studie COV-2067 als niedrig eingestuft.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU sieht eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie COV-2067 auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an und begründet dies mit der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika der Studienpopulation und der SARS-CoV-2-infizierten deutschen Population. Der pU führt an, dass SARS-CoV-2 gleichermaßen alle Altersgruppen infiziert und Frauen und Männer etwa gleich häufig von einer SARS-CoV-2-Infektion betroffen sind. Aus Sicht des pU deckt die Studienpopulation die Altersgruppen und die Verteilung der Geschlechter hinreichend ab. Weiter führt der pU an, dass es sich bei dem relevanten Anwendungsgebiet um Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf handele. Personengruppen mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe im deutschen Versorgungskontext gemäß RKI decken sich aus Sicht des pU mit den in die Studie COV-2067 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. In der Studie COV-2067 entspricht die Verteilung der Risikofaktoren aus Sicht des pU zudem der Aufteilung, die man für die genannten Risikofaktoren in der deutschen Gesamtbevölkerung findet.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse unter Berücksichtigung der aktuell vorherrschenden Virusvariante ist aus Sicht des pU eine auf eine Virusvariante (und die respektive Neutralisationsfähigkeit von Casirivimab/Imdevimab) und ihre Behandlung gestützte Betrachtungsweise sinnvoll. Daraus ergeben sich aus Sicht des pU 2 Fallkonstellationen:

- 1) Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante und
- 2) Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante wie z. B. Omikron nicht.

Nach Angabe des pU kann Casirivimab/Imdevimab im 1. Fall angewendet werden, während im 2. Fall Casirivimab/Imdevimab gemäß den Hinweisen in den Therapieempfehlungen der Fachgruppe-COVRIIN bzw. den Hinweisen des PEI und den Hinweisen in der Fachinformation nicht angewendet wird [3,4,16]. Zusammenfassend ist aus Sicht des pU bezüglich der Virusvariante daher immer von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der Studie COV-2067 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen, während sich die Anzahl der profitierenden Personen im Laufe des Pandemiegeschehens unter Berücksichtigung der vorherrschenden Virusvariante fortlaufend ändert.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Die insgesamt eingeschränkte Übertragbarkeit auf die aktuelle Pandemiesituation in Deutschland ist im vorangegangenen Abschnitt detailliert erläutert.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Hospitalisierung aufgrund von COVID-19
  - Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19
  - Abklingen von COVID-19-Symptomen (Symptoms Evolution of COVID-19 [SE-C19])
  - Rückkehr zu normaler Gesundheit
  - Rückkehr zu normalen Aktivitäten
  - Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - infusionsbedingte Reaktionen
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität <sup>b</sup>	Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 <sup>c</sup>	Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19	Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19)	Rückkehr zu normaler Gesundheit	Rückkehr zu normalen Aktivitäten	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs <sup>d</sup>	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs
COV-2067	ja	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>j</sup>
<p>a. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).</p> <p>b. Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 169</p> <p>c. Der pU macht keine weiteren Angaben zur Operationalisierung (z. B. zu einem zeitlichen Mindestkriterium).</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>e. keine verwertbaren Daten aufgrund von insgesamt niedrigen und über den Beobachtungszeitraum stark schwankenden Rücklaufquoten (zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text)</p> <p>f. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>g. Der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft (zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text).</p> <p>h. Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie COV-2067 nicht systematisch erhoben.</p> <p>i. keine verwertbaren Daten, da unklar bleibt, wie infusionsbedingte Reaktionen in der Studie erhoben wurden (zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text)</p> <p>j. 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.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE-C19: Symptoms Evolution of COVID-19; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

## Morbidität

### *Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 / aufgrund jeglicher Ursache*

Zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 legt der pU im Dossier Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis bis einschließlich Tag 29 vor. Aus den Studienunterlagen und den Angaben des pU in Modul 4 B des Dossiers geht nicht hervor, unter welchen Bedingungen eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 erfolgte. Zudem bleibt unklar, ob die Hospitalisierung mit einem zeitlichen Mindestkriterium wie z. B. einer Minstdauer von 24 h verbunden war. Angaben zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache liegen im Dossier nicht vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung nach Ermessen des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin erfolgte. Auf Basis der Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit der Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffs aufgrund von COVID-19 wird zudem davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 eine hinreichende Annäherung an das Auftreten von schweren Krankheitsverläufen darstellt.

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

COVID-19-Symptome wurden in der Studie COV-2067 mittels des Fragebogens SE-C19 erhoben. Der SE-C19 wurde durch den pU zur Erhebung der Symptomatik bei ambulanten Patientinnen und Patienten mit COVID-19-Erkrankung validiert [17-19]. Abgefragt werden die 19 Symptome Fieber, Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit / Atemschwierigkeiten, Schüttelfrost, Übelkeit, Diarrhö, Kopfschmerzen, rote / tränende Augen, Gliederschmerzen wie Muskelschmerzen, Verlust von Geschmacks-/Geruchssinn, Fatigue, Appetitverlust, Schwindel, Druck / Enge in der Brust, Brustschmerzen, Bauchschmerzen, laufende Nase und Sputum / Schleim. In der Studie COV-2067 wurden die COVID-19-Symptome durch die Patientinnen und Patienten täglich von Tag 1 bis einschließlich Tag 29 mittels eines elektronischen Tagebuchs für den Zeitraum der letzten 24 Stunden eingeschätzt. Der Schweregrad der Symptome wurde dabei auf einer 3-Punkt-Skala (0: keine; 1: mild / moderat; 2: schwer) bewertet. Der pU legt im Dossier Auswertungen für die Zeit bis zum Abklingen der Symptome vor. Das Abklingen war für die meisten Symptome definiert als ein Wert von 0 auf der Schweregrad-Skala. Lediglich für die Symptome Kopfschmerzen, Fatigue und Husten war auch ein Wert von 1 erlaubt. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn einen Rohwert  $\leq 3$  über alle Symptome aufwiesen (z. B. ein Wert von 1 für 3 Symptome), wurden zensiert. Die Rücklaufquoten liegen über den Beobachtungszeitraum in der Regel bei über 70 %. Davon abweichend beträgt die Rücklaufquote an Tag 29 in beiden Studienarmen lediglich  $< 50$  %. Der Fragebogen wurde jedoch täglich erhoben, wobei bis einschließlich Tag 27 noch ausreichende Rückläufe von  $> 70$  % vorlagen und auch an Tag 28 noch ca. 69 % der Patientinnen und Patienten den Fragebogen beantwortet haben. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Zeit bis zum Abklingen der Symptome, erhoben mittels SE-C19, werden daher trotz der geringen Rückläufe an Tag 29 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

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

Die Endpunkte Rückkehr zu normaler Gesundheit und Rückkehr zu normalen Aktivitäten sollten in der Studie COV-2067 täglich von Tag 1 bis einschließlich Tag 29 anhand einer binären Bewertung (ja / nein) für den Zeitraum der letzten 24 Stunden auf Basis der Einschätzung der Patientinnen und Patienten erhoben werden. Darüber hinaus sollte der Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, ebenfalls täglich von Tag 1 bis Tag 29 sowie an Tag 60, 90, 120 und 169 durch die Patientinnen und Patienten bewertet werden. Die beiden Fragebogen sowie die EQ-5D VAS standen in den Studienzentren allerdings erst mit Verzögerung zur Verfügung, sodass die Erhebungen nicht bei allen eingeschlossenen

Patientinnen und Patienten durchgeführt werden konnte. Dies betrifft insbesondere die Erhebung mittels der EQ-5D VAS. Die Rücklaufquoten gingen im Studienverlauf für alle 3 Instrumente bereits früh stark zurück. Darüber hinaus zeigen sich bei den Rücklaufquoten starke Schwankungen im Studienverlauf. Lediglich an Tagen, an denen auch ein Abstrich für die RT-qPCR-Testung erfolgen sollte, wurden höhere Rücklaufquoten (> 40 %) erreicht. Aufgrund der insgesamt niedrigen und über den Beobachtungszeitraum stark abnehmenden bzw. schwankenden Rücklaufquoten sind die vom pU für die 3 Instrumente vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

### ***Weitere Endpunkte zur Morbidität***

Gemäß Angaben zur Studienplanung wurden in der Studie COV-2067 weitere patientenberichtete Endpunkte erhoben (Patient Global Impression of Change [PGIC], Patient Global Impression of Severity [PGIS] und Work Productivity and Activity Impairment and Classroom Impairment Questions [WPAI+CIQ]). Unabhängig von der Einschätzung zur Validität der eingesetzten Instrumente in der vorliegenden Indikation liegen in den Studienunterlagen keine Auswertungen zu diesen patientenberichteten Endpunkten vor. In Modul 4 B des Dossiers legt der pU ebenfalls keine Auswertungen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen damit keine Ergebnisse zu diesen Endpunkten vor.

Weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, die in der Studie COV-2067 erhoben wurden, sind Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19, Notaufnahmebesuche aufgrund von COVID-19, Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffs aufgrund von COVID-19 und mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19. Diese Endpunkte waren im Studienprotokoll nicht genauer operationalisiert. Beispielsweise wurde nicht nach der Art der Sauerstoffgabe oder der Art der Beatmung unterschieden. Zudem ist davon auszugehen, dass einige Ereignisse in mehreren der genannten Endpunkte erfasst werden. Als weiterer Morbiditätsendpunkt wird für die vorliegende Nutzenbewertung neben der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 die Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 herangezogen, da diese eine weitere Krankheitsprogression darstellt. Der Endpunkt Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da davon ausgegangen wird, dass der überwiegende Teil der Notaufnahmebesuche bereits über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 erfasst wird. Die Endpunkte Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffs aufgrund von COVID-19 und mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 werden ergänzend in Anhang D dargestellt.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Abbruch wegen UEs und spezifische UEs***

UEs und Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie COV-2067 nicht systematisch erhoben. Die Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs ist deshalb für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Zudem war eine Auswahl spezifischer UEs aus den vorliegenden Daten zu UEs nicht möglich.

### ***SUEs und schwere UEs***

SUEs und schwere UEs wurden in der Studie COV-2067 grundsätzlich systematisch erhoben. Bei der Erfassung der SUEs und der schweren UEs wurden neben therapiebezogenen UEs aber offensichtlich Ereignisse erfasst, die der Symptomatik der Erkrankung zuzuordnen sind. Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers zwar Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor. Allerdings legt er keine Informationen dazu vor, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen müssen die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ausgewertet werden. Auf Basis der vorliegenden Angaben bleibt unklar, ob alle Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung zuzuordnen sind, aus den Analysen ausgeschlossen wurden. Die Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht verwertbar.

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Infusionsbedingte Reaktionen wurden in der Studie COV-2067 zwar systematisch erfasst. Es liegen jedoch keine genauen Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts vor. Darüber hinaus weicht die in der Studie verwendete Infusionsdauer von der Vorgabe der Fachinformation ab. Gemäß Fachinformation ist die Infusion über 20 bis 30 Minuten zu verabreichen [3]. In der Studie betrug die mediane Dauer der Casirivimab/Imdevimab-Infusion dagegen 60 Minuten (1. Quartil bis 3. Quartil: 60 bis 67 Minuten). Inwiefern die längere Infusionsdauer das Auftreten infusionsbedingter Reaktionen ggf. beeinflussen könnte, bleibt unklar. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten liegen für die vorliegende Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten zu infusionsbedingten Reaktionen vor.

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität <sup>b</sup>	Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 <sup>c</sup>	Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19	Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19)	Rückkehr zu normaler Gesundheit	Rückkehr zu normalen Aktivitäten	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs <sup>d</sup>	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs
COV-2067	N	N	N	N	H <sup>c</sup>	- <sup>f</sup>	- <sup>f</sup>	- <sup>f</sup>	- <sup>g</sup>	- <sup>h</sup>	- <sup>h</sup>	- <sup>i</sup>	- <sup>j</sup>	- <sup>k</sup>

a. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).  
b. Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 169  
c. Der pU macht keine weiteren Angaben zur Operationalisierung (z. B zu einem zeitlichen Mindestkriterium).  
d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
e. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen  
f. keine verwertbaren Daten aufgrund von insgesamt niedrigen und über den Beobachtungszeitraum stark schwankenden Rücklaufquoten (siehe Abschnitt 2.4.1)  
g. Endpunkt nicht erhoben  
h. Der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft (siehe Abschnitt 2.4.1).  
i. Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie COV-2067 nicht systematisch erhoben.  
j. keine verwertbaren Daten, da unklar bleibt, wie infusionsbedingte Reaktionen in der Studie erhoben wurden (siehe Abschnitt 2.4.1)  
k. 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.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; N: niedrig; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE-C19: Symptoms Evolution of COVID-19; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des im Studienverlauf sinkenden Rücklaufs von Fragebogen als hoch eingeschätzt.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Für Patientinnen und Patienten zwischen 12 Jahren und < 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, sind auf Basis der vorliegenden Auswertungen zur Studie COV-2067 keine Aussagen möglich (siehe Abschnitt 2.3.2). Die nachfolgende Einschätzung zur Aussagesicherheit bezieht sich daher ausschließlich auf erwachsene Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre, für die aus der Studie COV-2067 Daten vorliegen. Zudem bezieht sich die Einschätzung wie in Abschnitt 2.3.2 bereits beschrieben auf Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sowie Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegeschehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie COV-2067 eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie COV-2067 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Casirivimab/Imdevimab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt. Tabellen zu häufigen SUEs und häufigen schweren UEs ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen, sind in Anhang C dargestellt. Ergänzende Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffs und mechanische Beatmung werden in Anhang D dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab		Placebo		Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>COV-2067 (Phase 3, Kohorte 1)</b>					
<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>
<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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				
schwere UEs <sup>f</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>				
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>				
<p>a. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).</p> <p>b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [20])</p> <p>c. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>d. in der Studie nicht systematisch erhoben (siehe Abschnitt 2.4.1)</p> <p>e. Der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>g. keine verwertbaren Daten, da unklar bleibt, wie infusionsbedingte Reaktionen in der Studie erhoben wurden (siehe Abschnitt 2.4.1)</p> <p>h. 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.</p> <p>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</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab		Placebo		Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	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 (%)	
<b>COV-2067 (Phase 3, Kohorte 1)</b>					
<b>Morbidity (bis Tag 29)</b>					
Abklingen von COVID- 19-Symptomen (SE-C19) <sup>c</sup>	1192	10,0 [9,0; 11,0] <sup>d</sup> 683 (57,3)	1193	13,0 [12,0; 15,0] <sup>d</sup> 591 (49,5)	1,27 [1,14; 1,42]; < 0,001
Rückkehr zu normaler Gesundheit				keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>	
Rückkehr zu normalen Aktivitäten				keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>	
<p>a. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).</p> <p>b. Effekt und KI: Cox Proportional Hazards Modell mit Behandlung und Land als feste Effekte; p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach Land</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit einem Rohwert <math>\leq 3</math> über alle Symptome zu Studienbeginn wurden zensiert (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>d. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 B und Modul 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht.</p> <p>e. unzureichende Rücklaufquoten (siehe Abschnitt 2.4.1)</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFAS: Modified Full Analysis Set; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der mFAS-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE-C19: Symptoms Evolution of COVID-19; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

## Mortalität

### Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

## **Morbidität**

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

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

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

Für den Endpunkt Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Für den Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen, erhoben mittels SE-C19, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (siehe Abschnitt 2.4.4).

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

Für die Endpunkte Rückkehr zu normaler Gesundheit, Rückkehr zu normalen Aktivitäten und Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

## **Nebenwirkungen**

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

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Bei der Erhebung der SUEs und der schweren UEs wurden in der Studie COV-2067 erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Der pU legt für diese Endpunkte in Modul 4 B des Dossiers zwar Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor, allerdings bleibt unklar, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft

und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab nicht verwertbar sind. Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie darüber hinaus nicht systematisch erhoben. Die Ergebnisse zu infusionsbedingten Reaktionen sind aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung und einer verlängerten Infusionsdauer in der Studie COV-2067 ebenfalls nicht verwertbar. Insgesamt liegen damit keine verwertbaren Daten zur Bewertung der Nebenwirkungen von Casirivimab/Imdevimab vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und schweren UEs (siehe Anhang C) werden angesichts des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Ereignis jedoch keine negativen Effekte von Casirivimab/Imdevimab in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab infrage stellen können. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (18 bis 64 Jahre vs. 65 bis 74 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre)
- Geschlecht (Frauen vs. Männer)

Der pU legt Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Casirivimab/Imdevimab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	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] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>COV-2067 (Phase 3, Kohorte 1)</b>						
<b>Morbidity</b>						
Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19) <sup>d</sup>						
Alter						
18 bis 64 Jahre	1043	11 [10; 12] 616 (59,1)	1051	14 [13; 15] 547 (52,0)	1,21 [1,08; 1,35]	< 0,001
≥ 65 <sup>e</sup> Jahre	149	k. A. 67 (45,0) <sup>f</sup>	142	k. A. 44 (31,0) <sup>f</sup>	1,95 [1,33; 2,86] <sup>g</sup>	< 0,001 <sup>g</sup>
65 bis 74 Jahre	100	10 [9; 15] 48 (48,0)	108	27 [17; n. b.] 34 (31,5)	2,07 [1,33; 3,23]	< 0,001
≥ 75 Jahre	49	13 [6; 21] 19 (38,8)	34	26 [7; n. b.] 10 (29,4)	1,62 [0,75; 3,49]	0,207
Gesamt					Interaktion <sup>h</sup> :	0,019
a. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).						
b. unstratifiziertes Cox Proportional Hazards Modell						
c. unstratifizierter Log-Rank-Test						
d. Patientinnen und Patienten mit einem Rohwert ≤ 3 über alle Symptome zu Studienbeginn wurden zensiert (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.1).						
e. Zusammenfassung der Subgruppen 65 bis 74 Jahre und ≥ 75 Jahre						
f. eigene Berechnung						
g. eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für die Altersgruppen 65 bis 74 Jahre und ≥ 75 Jahre (Modell mit festem Effekt)						
h. eigene Berechnung: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität, bezogen auf die beiden Subgruppen 18 bis 64 Jahre und ≥ 65 Jahre						
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFAS: Modified Full Analysis Set; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der mFAS-Population; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE-C19: Symptoms Evolution of COVID-19						

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

Für den Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Aufgrund der Homogenität der benachbarten Subgruppen wurden die Subgruppen 65 bis 74 Jahre und ≥ 75 Jahre mit einem Modell mit festem Effekt metaanalytisch

zusammengefasst (siehe Anhang E). Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen beruht im Weiteren auf den Ergebnissen der eigenen Berechnungen.

Für die Subgruppe 18 bis 64 Jahre sowie für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Casirivimab/Imdevimab. Allerdings ist das Ausmaß des Effektes in der Altersgruppe 18 bis 64 Jahre bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Dadurch ergibt sich für Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [21].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität**

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

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

Ereignisse, die eine stationäre Behandlung erfordern, sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher wird der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

#### ***Abklingen von COVID-19-Symptomen***

Die mittels des SE-C19 abgefragten Symptome zu Beginn der Studie COV-2067 sind auf Basis der eingeschlossenen Population ohne Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstofftherapie als

nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend anzusehen. Damit übereinstimmend schätzten die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn im Median jeweils 2 der bei ihnen vorliegenden Symptome als mild oder moderat ein, jedoch kein Symptom als schwer. Daher wird der Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Casirivimab/Imdevimab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0,1 % vs. 0,6 % RR: 0,14 [0,02; 1,16]; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen <sup>c</sup> , Ausmaß: nicht quantifizierbar
<b>Morbidität</b>		
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19	0,9 % vs. 3,4 % RR: 0,28 [0,14; 0,53]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko < 5% Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19	0,3 % vs. 0,8 % RR: 0,33 [0,09; 1,23]; p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19)		
Alter 18 bis 64 Jahre	11 vs. 14 Tage HR: 1,21 [1,08; 1,35] HR: 0,83 [0,74; 0,93] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>
≥ 65 Jahre	k. A. vs. k. A. HR: 1,95 [1,33; 2,86] HR: 0,51 [0,35; 0,75] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rückkehr zu normaler Gesundheit	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rückkehr zu normalen Aktivitäten	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Casirivimab/Imdevimab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
-	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SE-C19: Symptoms Evolution of COVID-19; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtmortalität: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Hospitalisierung aufgrund von COVID-19: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Abklingen von COVID-19-Symptomen ▫ Alter $\geq$ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen liegen keine Daten vor. Effekte gelten nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2	

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung besteht. Zudem sind Patientinnen und Patienten, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die nachweislich oder aufgrund des aktuellen Pandemiegesehens voraussichtlich keine ausreichende Neutralisationsaktivität vorliegt, nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

In der Gesamtschau zeigen sich für Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, ausschließlich positive Effekte von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 sowie Abklingen von COVID-19-Symptomen (für ältere Patientinnen und Patienten) ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Jedoch werden auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte in einem Ausmaß vermutet, welche einen Zusatznutzen infrage stellen könnten.

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

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Casirivimab/Imdevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung <sup>b</sup> , die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht <sup>c, d, e</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>f</sup>	Patientinnen und Patienten $\geq 18$ Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> </ul>
		Patientinnen und Patienten $\geq 12$ bis $< 18$ Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen [3].</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom Anwendungsgebiet nicht umfasst (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2).</p> <p>f. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig vom Alter einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU beschreibt die Erkrankung COVID-19 nachvollziehbar und plausibel.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Casirivimab/Imdevimab. Demnach wird Casirivimab/Imdevimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht [3]. Gemäß der Fachinformation ist zusätzlich zu beachten, dass bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen sind. Dies entspricht den Angaben des pU.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 thematisiert, zeigen in-vitro-Neutralisationsassays für die Virusvariante Omikron eine deutlich verringerte Neutralisierungsaktivität bei Casirivimab/Imdevimab gegenüber der Omikron-Variante und deuten damit auf eine geringere Wirksamkeit hin.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein großer Bedarf an wirksamen Arzneimitteln zur antiviralen COVID-19-Therapie, die eine frühzeitige Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren ermöglichen, mit dem Ziel der Verhinderung schwerer klinischer Verläufe. Den Angaben des pU ist auch ein bisher nicht ausreichend gedeckter Bedarf an medikamentösen Therapien zur Verhinderung von Hospitalisierungen, Todesfällen und Progression zu einer sauerstoffpflichtigen COVID-19 zu entnehmen.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU gibt an, dass aufgrund des dynamischen Pandemiegesehens und des Novums von SARS-CoV-2 definitive Aussagen zu den epidemiologischen Kennzahlen von COVID-19 und deren Entwicklung nicht möglich und mit einer maximalen Unsicherheit behaftet sind. Ferner unterliege die Größe der Zielpopulation aufgrund des Pandemiegesehens und der ständigen Veränderungen in Bezug auf die vorherrschende Virusvariante einer besonderen Unsicherheit, welche laut pU nicht vorhersehbar und nicht quantifizierbar ist. Insgesamt sei die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht berechenbar.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Argumentation des pU, die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sei nicht berechenbar, ist nur teilweise nachvollziehbar. Er gibt zwar korrekt an, dass sowohl das Pandemiegeschehen als auch die Veränderung in Bezug auf die vorherrschende Virusvariante eine Unsicherheit bedingt. Allerdings führt dies nicht per se dazu, dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die gemäß Dossievorlage anzugeben ist, nicht schätzbar ist. 1 möglicher Ansatz zur Schätzung der Patientenzahl ist, Annahmen zu treffen und der Unsicherheit mittels Spannen zumindest teilweise Rechnung zu tragen. Dies wurde auch in früheren Verfahren zu COVID-19 vorgenommen (siehe hierzu die Dossierbewertungen A21-38 zu Remdesivir bei COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Pneumonie und erforderlicher zusätzlicher Sauerstoffzufuhr [22] und A22-04 zu Remdesivir bei COVID-19 bei Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für schweren Verlauf und ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr [23]).

Alternativ kann eine Anzahl an Patientinnen und Patienten auf Grundlage der Datenbasis des Robert Koch-Instituts (RKI) zu bestätigten und hospitalisierten COVID-19-Fällen nach Altersgruppen und Meldewochen [24] geschätzt werden. Dies ist möglichst für ein Jahr zu bestimmen. Zwar liegen keine direkten Daten für Patientinnen und Patienten mit COVID-19 vor, bei denen ein erhöhtes Risiko eines schweren Verlaufs besteht, die jedoch keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen. Jedoch kann man beispielsweise annehmen, dass bei allen hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion und schwerem Verlauf ihrer Erkrankung auch ein erhöhtes Risiko für eben diesen Verlauf vorlag. Eine Einschränkung der Zielpopulation ergibt sich daraus, dass gemäß Fachinformation Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen sind [3] und dass in-vitro-Neutralisationsassays eine deutlich verringerte Neutralisierungsaktivität von Casirivimab/Imdevimab gegenüber der Omikron-Variante des SARS-CoV-2 aufzeigen, die auf eine geringere Wirksamkeit hindeutet [25]. Der Anteil der Omikron-Fälle kann mithilfe der Genomsequenzdaten zu den SARS-CoV-2-Varianten aus den Wochenberichten der jeweiligen Kalenderwoche [26] gewonnen werden.

Bei einem solchen Vorgehen ergeben sich allerdings Unsicherheiten, da u. a. unklar ist, wie viele der erfassten Patientinnen und Patienten einen schweren COVID-19-Verlauf hatten und keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigt haben. Außerdem können auch Patientinnen und Patienten erfasst worden sein, die nicht wegen eines schweren COVID-19-Verlaufs – sondern aus einem anderen Grund – hospitalisiert waren und bei denen eine SARS-CoV-2-Infektion festgestellt wurde. Ferner beziehen sich die Anteilswerte zu Omikron-Fällen auf die Gesamtheit der Sequenzierungen, also unter Einbeziehung nicht stationärer Fälle. Da SARS-CoV-2-Varianten teilweise mit unterschiedlicher Krankheitsschwere einhergehen [27], können sich die Anteilswerte im stationären Bereich unterscheiden. Weiterhin fehlen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und mit mindestens 40 kg, welche COVID-19 – allerdings unter Ausschluss der Omikron-Variante – sowie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, aber nicht hospitalisiert waren.

## **Zusammenfassende Bewertung**

Insgesamt ist es laut Dossiervorlage erforderlich, dass der pU eine Schätzung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liefert. Mögliche Vorgehensweisen hierzu sind oben beschrieben.

## **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, dass die Inzidenz der COVID-19-Erkrankung sehr schwankend ist, was sich durch die vom RKI übermittelten Fallzahlen und den Unterschieden der 7-Tage-Inzidenz je 100 000 Personen ableiten ließe [26]. Daher können laut pU zum jetzigen Zeitpunkt keine Voraussagen für die zukünftige Entwicklung innerhalb der nächsten 5 Jahre getroffen werden.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht) in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Erwachsene
- Jugendliche

Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA führt aus, dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie spezifische therapeutische Maßnahmen in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 nicht erforderlich sind. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason,

Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Anzahl der Behandlungen, den Verbrauch, die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als patientenindividuell ausweist. Dies ist plausibel.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Casirivimab/Imdevimab entsprechen der Fachinformation [3] unter Annahme von 1 Behandlung pro Jahr. Mehrere Behandlungen pro Jahr sind in der Fachinformation nicht explizit ausgeschlossen.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Gabe entsprechen der Fachinformation [3].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt an, dass laut Allgemeinverfügung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 14.03.2022 – zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 – Arzneimittel mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zentral beschafft werden [28]. Diese vom BMG beschafften monoklonalen Antikörper, zu denen auch Casirivimab/Imdevimab gehört [29], seien noch nicht auf dem üblichen Vertriebsweg verfügbar. Demnach würden den Krankenkassen laut pU keine Kosten für die Erstattung von Casirivimab/Imdevimab entstehen. Zusammenfassend weist er keine Arzneimittelkosten aus.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Allgemeinverfügung spätestens am 25.11.2022 außer Kraft treten wird [28] und daher derzeit nicht auszuschließen ist, dass für einen Teil des Jahres 2022 Kosten zulasten der GKV entstehen werden.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU weist bei der Bestimmung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen auf die Monoklonale-Antikörper-Verordnung (MAKV) hin, der Angaben zur Vergütung von Leistungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern bei SARS-CoV-2 zu entnehmen sind [30,31].

Gemäß MAKV wird für Patientinnen und Patienten, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, eine Pauschale von 360 € (ab dem 15.03.2022, vorher 450 €) gewährt [30,31], die in der vertragsärztlichen Versorgung über die Gebührenordnungsposition 88400 abgerechnet wird [32]. Die Angabe des pU zu der Pauschale ist für den Zeitraum ab dem 15.03.2022 nachvollziehbar.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Casirivimab/Imdevimab Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 360 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) ab dem 15.03.2022 plausibel ist. Es könnten Arzneimittelkosten für die GKV entstehen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.3).

Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Laut pU lässt sich die aktuelle und zukünftige Versorgungssituation im gegenständlichen Anwendungsgebiet aufgrund des hochdynamischen COVID-19-Pandemiegeschehens nur schwer einschätzen. Ferner seien fundierte Angaben zu Patientenpräferenzen nicht bekannt und es sei aufgrund der vom pU angenommenen 1-maligen Anwendung nicht von Therapieabbrüchen auszugehen. Schließlich verweist der pU auf ein gemeinsames Informationsschreiben des BMG und des Paul-Ehrlich-Instituts vom 10.01.2022 [25], aus dem er entnimmt, dass Casirivimab/Imdevimab nicht bei der sich ausbreitenden Omikron-Variante wirksam sei. Dem pU zufolge lassen sich keine genauen Versorgungsanteile abschätzen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Casirivimab/Imdevimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Behandlung einer COVID-19-Erkrankung 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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Casirivimab/Imdevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer COVID-19-Erkrankung <sup>b</sup> , die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht <sup>c, d, e</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>f</sup>	Patientinnen und Patienten $\geq 18$ Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> </ul>
		Patientinnen und Patienten $\geq 12$ bis $< 18$ Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Gemäß Fachinformation sind bei der Entscheidung über den Einsatz von Casirivimab/Imdevimab die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Casirivimab/Imdevimab zu berücksichtigen [3].</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom Anwendungsgebiet nicht umfasst (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2).</p> <p>f. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Casirivimab/ Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	nicht berechenbar	Der pU macht keine Angaben zum Umfang der Zielpopulation, obwohl dies nach der Modulvorlage für Modul 3 B erforderlich gewesen ist. Mögliche Vorgehensweisen hierzu sind in Abschnitt 3.1.3 beschrieben.
	Erwachsene	keine Angabe	Der pU macht bezüglich der Zielpopulation keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach Erwachsenen und Jugendlichen.
	Jugendliche	keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU            COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Casirivimab/Imdevimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	0	360	0	360	Die Angabe zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ist unter Annahme von 1 Behandlung pro Jahr ab dem 15.03.2022 plausibel. Es könnten Arzneimittelkosten für die GKV entstehen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.3).
Therapie nach ärztlicher Maßgabe		patientenindividuell				Die Angabe des pU ist plausibel.
a. Angaben des pU COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

*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 Behaltungsrisiko 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 Handhabung**

#### Zubereitung 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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Roche. Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Paul-Ehrlich-Institut. Information für Angehörige aus Gesundheitsberufen. Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) 120 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung. Stark verminderte Neutralisierungseigenschaften des Vollhängen Spike-Proteins der Omikron-Variante durch die Antikörperkombination Casivimab/Imdevimab [online]. 2022 [Zugriff: 11.03.2022]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/ronapreve-neutralisationsdaten-omikron.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=9](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/ronapreve-neutralisationsdaten-omikron.pdf?__blob=publicationFile&v=9).
5. Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut. Möglicher Einsatz der monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante [online]. 2022 [Zugriff: 23.06.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Monoklonale\\_AK.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile).
6. Regeneron Pharmaceuticals. A Master Protocol Assessing the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Ambulatory Patients With COVID-19; study R10933-10987-COV-2067; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
7. Regeneron Pharmaceuticals. A Master Protocol Assessing the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Ambulatory Patients With COVID-19; study R10933-10987-COV-2067; Clinical Study Report Addendum [unveröffentlicht]. 2021.
8. Regeneron Pharmaceuticals. Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Ambulatory Adult and Pediatric Patients With COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425629>.

9. Regeneron Pharmaceuticals. A Master Protocol Assessing the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS CoV 2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Ambulatory Patients with COVID-19 [online]. [Zugriff: 02.05.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-003690-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003690-21).
10. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384(3): 238-251. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>.
11. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 385(23): e81. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108163>.
12. Blankenfeld H, Kaduszkiewicz H, Kochen MM et al. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte; S2e-Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-054\\_S2e\\_SARS-CoV-2%20und%20COVID-19/V22/053-054I\\_S2e%20Coronavirus\\_V22\\_22-02-2022.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-054_S2e_SARS-CoV-2%20und%20COVID-19/V22/053-054I_S2e%20Coronavirus_V22_22-02-2022.pdf).
13. Fachgruppe COVRIIN beim Robert-Koch-Institut. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Antivirale\\_Therapie\\_Fruehphase.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile).
14. Kluge S, Janssens U, Welte T et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2022-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf).
15. Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C et al. Wissenschaftliche Begründung zur COVID-19-Impfempfehlung der STIKO für Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunisierung. Epidemiologisches Bulletin 2022; (21): 44-51. <https://dx.doi.org/10.25646/10068>.
16. Robert Koch-Institut. Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (07.01.2022) [online]. 2022 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Therapieuebersicht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile).
17. Rofail D, McGale N, Im J et al. Development and content validation of the Symptoms Evolution of COVID-19: a patient-reported electronic daily diary in clinical and real-world studies. J Patient Rep Outcomes 2022; 6(1): 41. <https://dx.doi.org/10.1186/s41687-022-00448-9>.
18. Regeneron Pharmaceuticals. Psychometric properties of the SE-C19 for measuring symptoms in outpatients with COVID-19. 2021.

19. Regeneron Pharmaceuticals. Psychometric Analysis Plan for STUDY 2067. 2021.
20. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL:  
<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-38\\_remdesivir\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-38_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-04\\_remdesivir\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-04_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
24. Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median (Tabelle wird jeden Donnerstag aktualisiert) [online]. 2022 [Zugriff: 24.05.2022]. URL:  
[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Daten/Klinische\\_Aspekte.html;jsessionid=09ED68460E91E9FEF76BFEDF19D6DFD1.internet072?nn=2386228](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html;jsessionid=09ED68460E91E9FEF76BFEDF19D6DFD1.internet072?nn=2386228).
25. Bundesministerium für Gesundheit. Informationsschreiben von BMG und PEI: Casirivimab/Imdevimab („Ronapreve“) 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung; stark verminderte Neutralisierungseigenschaften des Volllängen-Spikeproteins der Omikron-Variante durch die Antikörper-Kombination Casirivimab/Imdevimab [online]. 2022 [Zugriff: 12.03.2022]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/2022-01-10\\_Schreiben\\_BMG\\_PEI\\_Casirivimab\\_Imdevimab.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/2022-01-10_Schreiben_BMG_PEI_Casirivimab_Imdevimab.pdf).
26. Robert Koch-Institut. Wochenberichte zu COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 24.05.2022]. URL:  
[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte\\_Tab.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte_Tab.html).
27. Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 24.05.22]. URL:  
[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Risikobewertung.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html).

28. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 vom 14. März 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/9bDT7bbaEK814ezQP62/content/9bDT7bbaEK814ezQP62/BAanz%20AT%2018.03.2022%20B3.pdf?inline>.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Übersicht zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel ohne Impfstoffe [online]. 2022 [Zugriff: 06.07.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Therapie/Uebersicht-COVID-19-Arzneimittel.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Uebersicht-COVID-19-Arzneimittel.pdf?__blob=publicationFile).
30. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zur Änderung der Monoklonale-Antikörper-Verordnung und der Coronavirus-Schutzmasken-Verordnung (Stand 09.03.2022) [online]. 2022 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/Fc8kqma2ucWBaWaH5RS/content/Fc8kqma2ucWBaWaH5RS/BAanz%20AT%2010.03.2022%20V2.pdf?inline>.
31. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zur Vergütung der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern (Monoklonale-Antikörper-Verordnung - MAKV) (Ausfertigungsdatum: 21.04.2021) [online]. 2021 [Zugriff: 12.03.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/makv/BJNR611210021.html>.
32. Kassenärztliche Bundesvereinigung. COVID-19: Therapie und Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern - Hinweise für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte (Stand: 16.03.2022) [online]. 2022 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/PraxisInfo\\_Coronavirus\\_Therapie\\_Monoklonale\\_Antikoerper.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/PraxisInfo_Coronavirus_Therapie_Monoklonale_Antikoerper.pdf).

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
(casirivimab OR REGN-10933)

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
casirivimab* OR REGN-10933 OR REGN10933 OR (REGN 10933)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

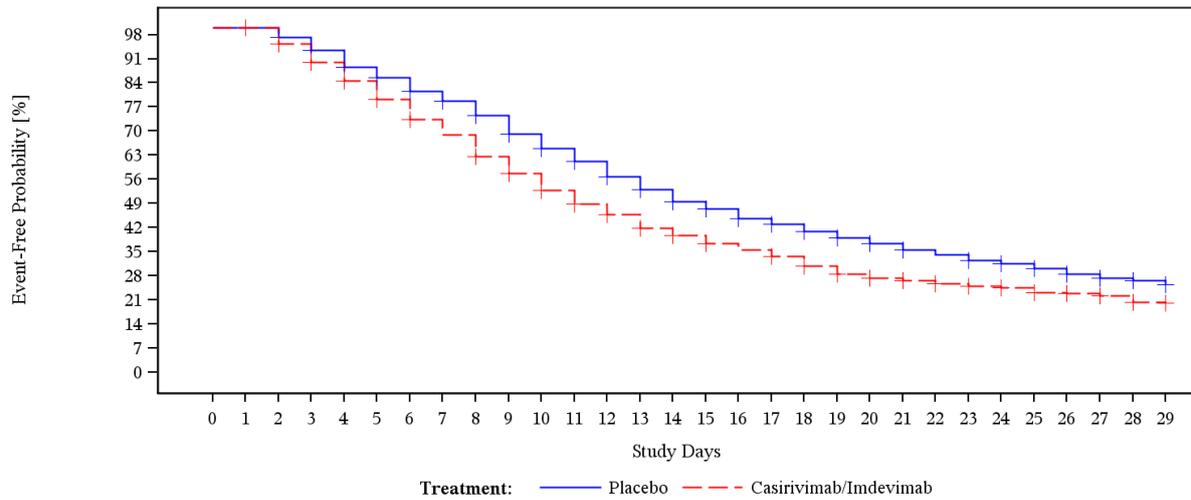
Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
casirivimab OR REGN-10933 OR REGN10933 OR REGN 10933

## Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

POPULATION: Modified FAS Population  
 ENDPOINT: Time to COVID-19 symptoms resolution  
 STUDYID: R10933-10987-COV-2067



### Patients At Risk

Placebo	1193	1193	833	804	769	728	698	663	638	603	554	519	489	451	422	392	375	351	335	318	303	290	272	262	249	241	228	211	191	134
Casirivimab/Imdevimab	1192	1192	878	836	788	739	690	636	598	541	498	455	420	392	356	336	315	299	282	257	237	225	218	209	201	195	183	180	165	107

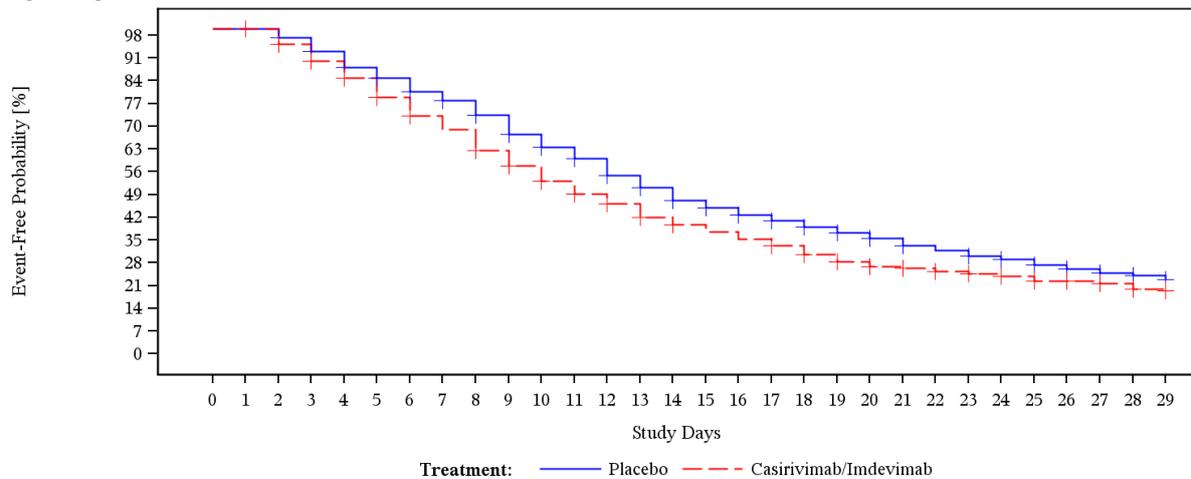
### Patients Censored

Placebo	0	360	366	369	371	376	378	380	382	386	388	389	390	391	392	393	395	397	398	399	400	402	402	403	404	405	411	422	473	602
Casirivimab/Imdevimab	0	314	315	316	318	319	322	322	325	326	327	328	330	332	334	335	335	336	338	339	340	342	344	346	347	348	349	359	404	509

Showing data observed through Day 29  
 Clinical cutoff: 19AUG2021  
 Program: f-km-plot.sas  
 Output: fl-1-km-plot-tsres.pdf

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19)

POPULATION: Modified FAS Population  
 ENDPOINT: Time to COVID-19 symptoms resolution  
 STUDYID: R10933-10987-COV-2067  
 Age Group=18-64



**Patients At Risk**

Placebo	1051	1051	743	718	686	648	620	587	565	531	485	454	429	391	364	334	318	300	286	271	258	246	229	219	206	198	186	172	154	106
Casirivimab/Imdevimab	1043	1043	785	747	705	663	616	568	535	483	446	408	376	351	318	300	282	266	250	227	210	198	192	184	177	172	160	158	143	92

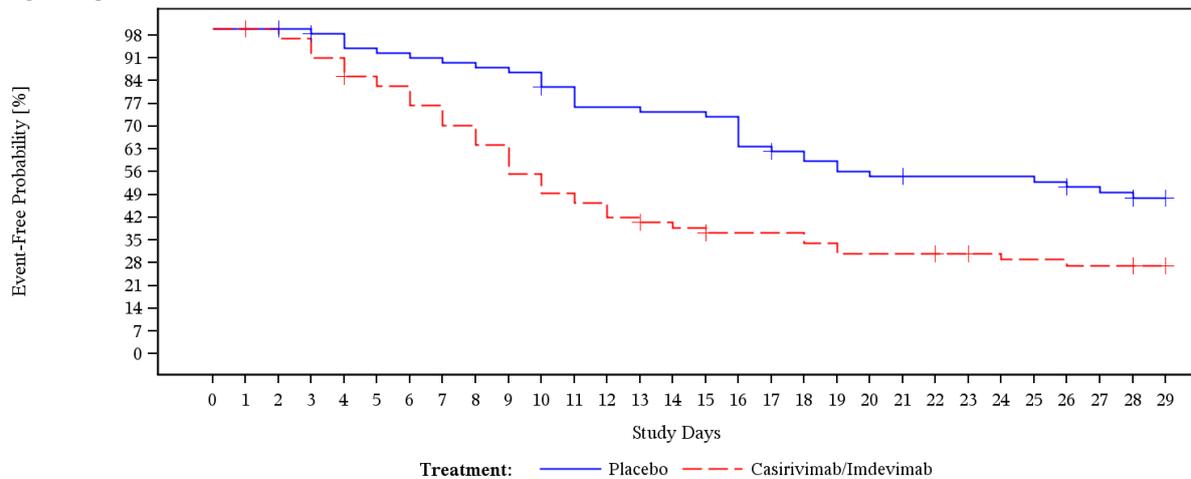
**Patients Censored**

Placebo	0	308	312	313	315	320	322	324	326	329	330	331	332	333	334	335	337	338	339	340	341	342	342	343	344	345	350	360	403	504
Casirivimab/Imdevimab	0	258	259	260	261	262	265	265	268	269	270	271	273	274	276	276	276	277	279	280	281	283	284	285	286	287	288	298	337	427

Showing data observed through Day 29  
 Clinical cutoff: 19AUG2021  
 Program: f-km-plot.sas  
 Output: fl-1-km-plot-subgrp-tsres.pdf

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe 18 bis 64 Jahre zum Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19)

POPULATION: Modified FAS Population  
 ENDPOINT: Time to COVID-19 symptoms resolution  
 STUDYID: R10933-10987-COV-2067  
 Age Group=65-74



**Patients At Risk**

Placebo	108	108	70	68	66	63	62	61	60	59	58	54	50	50	49	49	48	42	40	38	36	35	34	34	34	34	33	31	30	21
Casirivimab/Imdevimab	100	100	68	66	62	57	55	51	47	43	37	33	31	28	26	25	23	23	23	21	19	19	19	18	17	16	16	15	15	10

**Patients Censored**

Placebo	0	38	40	41	41	41	41	41	41	41	42	42	42	42	42	42	42	43	43	43	43	44	44	44	44	44	45	45	53	74	
Casirivimab/Imdevimab	0	32	32	32	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	34	34	35	35	35	35	35	35	35	36	37	37	37	37	37	42	52

Showing data observed through Day 29  
 Clinical cutoff: 19AUG2021  
 Program: f-km-plot.sas  
 Output: f1-1-km-plot-subgrp-tsres.pdf

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe 65 bis 74 Jahre zum Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19)



### Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für die Gesamtraten UEs und Abbruch wegen UEs erfolgt aufgrund der unsystematischen Erhebung in der Studie COV-2067 keine Darstellung der Ereignisse.

Tabelle 22: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Casirivimab/Imdevimab N = 1329	Placebo N = 1332
SOC <sup>b</sup>		
PT <sup>b</sup>		
<b>COV-2067 (Phase 3, Kohorte 1)</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	22 (1,7)	56 (4,2)
Infections and infestations	10 (0,8)	33 (2,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,1)	15 (1,1)
a. Ereignisse, die bei $\geq 1$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind (ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen) b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der SAF-Population; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Casirivimab/Imdevimab N = 1329	Placebo N = 1332
<b>COV-2067 (Phase 3, Kohorte 1)</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>	24 (1,8)	49 (3,7)
Infections and infestations	9 (0,7)	28 (2,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,1)	14 (1,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind (ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen)</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der SAF-Population; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffs aufgrund von COVID-19, mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19)

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT<sup>a</sup>, direkter Vergleich: Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Casirivimab/Imdevimab		Placebo		Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>COV-2067</b>					
<b>Morbidität (bis Tag 29)</b>					
Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffs aufgrund von COVID-19	1192	8 (0,7)	1193	31 (2,6)	0,26 [0,12; 0,56]; < 0,001
Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19	1192	1 (0,1)	1193	5 (0,4)	0,20 [0,02; 1,71]; 0,219
<p>a. Bei der Studie COV-2067 handelt es sich um eine adaptive Phase-1/2/3-Studie; dargestellt ist die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 der Studie ab Protokoll-Amendment 6 (14.11.2020).</p> <p>b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [20])</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

## Anhang E Eigene Berechnungen

Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo  
 Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19)

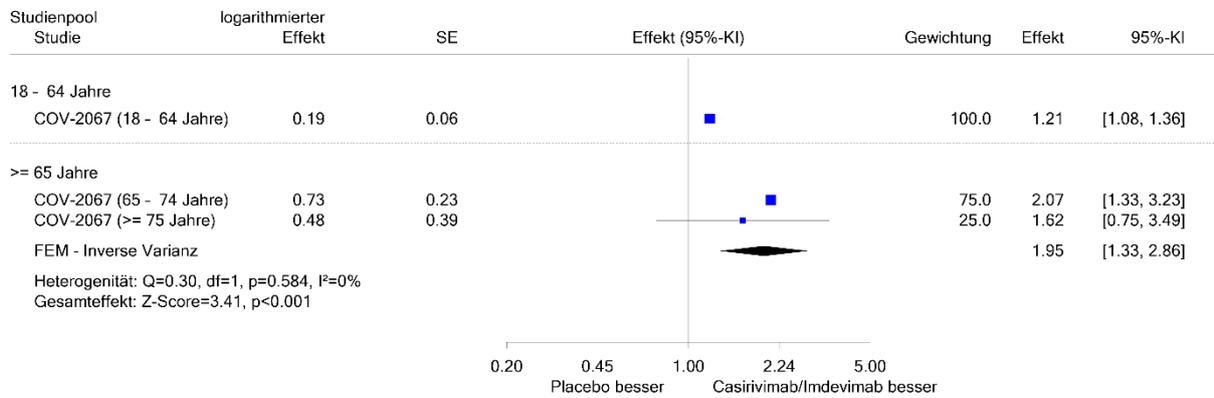


Abbildung 6: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patientinnen und Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahre und  $\geq 75$  Jahre für den Endpunkt Abklingen von COVID-19-Symptomen (SE-C19)

## Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Freitag, Michael	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?