

Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und hat noch keine Genehmigung durch die Europäische Arzneimittelagentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde erhalten.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Casirivimab und Imdevimab (Casirivimab und Imdevimab) 120 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 20 ml Durchstechflasche Casirivimab enthält 1 332 mg Casirivimab pro 11,1 ml (120 mg/ml) und jede 20 ml Durchstechflasche Imdevimab enthält 1 332 mg Imdevimab pro 11,1 ml (120 mg/ml).

Jede 6 ml Durchstechflasche Casirivimab enthält 300 mg Casirivimab pro 2,5 ml (120 mg/ml) und jede 6 ml Durchstechflasche Imdevimab enthält 300 mg Imdevimab pro 2,5 ml (120 mg/ml).

Casirivimab und Imdevimab sind humane monoklonale Immunglobulin(Ig)G1-Antikörper, die mit rekombinanter Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt werden.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszente und farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Casirivimab und Imdevimab wird angewendet zur Behandlung einer bestätigten Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Patienten ab 12 Jahren, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung besteht.

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf können unter anderem sein:

- fortgeschrittenes Alter
- Adipositas
- kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Hypertonie
- chronische Lungenerkrankungen, einschließlich Asthma

- Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2
- chronische Nierenerkrankungen, einschließlich Dialysepatienten
- chronische Lebererkrankungen
- Immunsuppression, basierend auf der Einschätzung des behandelnden Arztes, z. B. Tumorpatienten, knochenmark- oder organtransplantierte Patienten, Patienten mit Immunschwäche, HIV-Patienten, deren Erkrankung ungenügend kontrolliert ist oder bei Nachweis von AIDS, Patienten mit Sichelzellanämie oder Thalassämie, Patienten mit anhaltender Behandlung mit Immunsuppressiva

Limitierung bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung:

Die Gabe monoklonaler Antikörper wie Casirivimab und Imdevimab kann bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19, die eine High-Flow-Sauerstofftherapie oder mechanische Beatmung benötigen, zu einer Verschlechterung des Therapieergebnisses führen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab muss von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden. Die Behandlung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung einer Infusionsreaktion/allergischen Reaktion möglich ist.

Casirivimab und Imdevimab sind einmalig zusammen als intravenöse Infusion zu verabreichen.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Casirivimab und Imdevimab beträgt 1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab, die einmalig zusammen als eine intravenöse Infusion verabreicht werden müssen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Casirivimab und Imdevimab bei Kindern im Alter von < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Casirivimab und Imdevimab ist zur Verabreichung als intravenöse Infusion bestimmt. Nicht als intramuskuläre (i.m.) oder subkutane (s.c.) Injektion verabreichen.

Casirivimab und Imdevimab ist als intravenöse Infusion durch eine intravenöse Infusionsleitung mit einem sterilen, Inline- oder Add-on-Filter (0,2 Mikron) zu verabreichen.

Die Infusionsrate kann verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn der Patient Anzeichen von infusionsbedingten Ereignissen oder anderen unerwünschten Ereignissen entwickelt. Die Patienten sind während der Infusion und für mindestens eine Stunde nach Abschluss der Infusion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Anweisungen zur Verdünnung

Casirivimab und Imdevimab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Zubereitung von Casirivimab und Imdevimab hat von medizinischem Fachpersonal unter Verwendung einer aseptischen Technik zu erfolgen:

1. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lassen. Keiner direkten Hitze aussetzen. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
2. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, sind die Konzentrate zu verwerfen und neue Durchstechflaschen sind zu verwenden.
 - Die Konzentrate in den Durchstechflaschen sollten klar bis leicht opaleszent, farblos bis blassgelb sein.
3. Nehmen Sie einen vorgefüllten i.v.-Infusionsbeutel mit entweder 50 ml, 100 ml, 150 ml oder 250 ml 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung.
4. Bei jeder Entnahme mit separaten Spritzen 10 ml Casirivimab und 10 ml Imdevimab aus der jeweiligen Durchstechflasche entnehmen und die gesamten 20 ml in einen vorgefüllten Infusionsbeutel mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Infusionslösung spritzen, siehe Tabelle 1. In der Durchstechflasche verbleibende Reste sind zu verwerfen.
5. Den Infusionsbeutel vorsichtig von Hand durch etwa 10-maliges Umdrehen mischen. Nicht schütteln.
6. Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe, daher sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verabreicht werden.
 - Falls eine sofortige Verabreichung nicht möglich ist, die verdünnte Casirivimab- und Imdevimab-Infusionslösung im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C nicht länger als 36 Stunden oder nicht länger als 4 Stunden bei Raumtemperatur bis 25°C aufzubewahren. Falls gekühlt, lassen Sie die Infusionslösung vor der Verabreichung etwa 30 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen.

Tabelle 1: Empfohlene Anweisungen zur Dosierung, Verdünnung und Verabreichung für 1 200 mg Casirivimab zusammen mit 1 200 mg Imdevimab zur intravenösen Infusion

Casirivimab zusammen mit Imdevimab 2 400 mg Dosis^a. Geben Sie: <ul style="list-style-type: none"> • 10 ml Casirivimab (verwenden Sie 1 Durchstechflasche zu 11,1 ml ODER 4 Durchstechflaschen zu 2,5 ml) und • 10 ml Imdevimab (verwenden Sie 1 Durchstechflasche zu 11,1 ml ODER 4 Durchstechflaschen zu 2,5 ml) für insgesamt 20 ml in einen vorgefüllten Infusionsbeutel mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Infusionslösung und verabreichen Sie anhand der nachfolgenden Anweisungen^b		
Größe des vorgefüllten Infusionsbeutels mit 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung	Maximale Infusionsrate	Minimale Infusionsdauer
50 ml	210 ml/h	20 Minuten
100 ml	360 ml/h	20 Minuten
150 ml	510 ml/h	20 Minuten
250 ml	540 ml/h	30 Minuten

^a1.200 mg Casirivimab und 1.200 mg Imdevimab werden in den gleichen Infusionsbeutel gegeben und zusammen als eine einzelne intravenöse Infusion verabreicht.

^bNach Abschluss der Infusion mit 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung spülen.

Verabreichung

Die Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab hat von medizinischem Fachpersonal unter Verwendung einer aseptischen Technik zu erfolgen.

- Stellen Sie die empfohlenen Materialien für die Infusion bereit:
 - Infusionsset aus Polyvinylchlorid (PVC), mit Polyethylen (PE) beschichtetem PVC oder Polyurethan (PU)
 - Inline- oder Add-on-Filter (0,2 Mikron) aus Polyethersulfon (PES)
- Befestigen Sie das Infusionsset am i.v.-Infusionsbeutel.
- Bereiten Sie das Infusionsset vor.
- Verabreichen Sie die gesamte Infusionslösung im Beutel per Pumpe oder mittels Schwerkraft über eine intravenöse Leitung mit einem sterilen Inline- oder Add-on-Filter (0,2 Mikron) aus Polyethersulfon (PES) (siehe Tabelle 1). Aufgrund der möglichen Überfüllung von vorgefüllten Beuteln mit Kochsalzlösung ist die gesamte Infusionslösung im Beutel zu verabreichen, um eine Unterdosierung zu vermeiden.
- Die zubereitete Infusionslösung ist nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln zu verabreichen. Die Kompatibilität der Infusion von Casirivimab und Imdevimab mit anderen intravenösen Lösungen und Arzneimitteln als 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung ist nicht bekannt.
- Nach Abschluss der Infusion ist der Schlauch mit 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung zu spülen, um sicherzustellen, dass die erforderliche Dosis komplett verabreicht wurde.
- Nicht verwendete Reste sind zu verwerfen.
- Überwachen Sie die Patienten während der Verabreichung klinisch und beobachten Sie die Patienten über mindestens 1 Stunde nach abgeschlossener Infusion.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Casirivimab oder Imdevimab oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden bei der Anwendung von Casirivimab mit Imdevimab beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, brechen Sie die Infusion sofort ab und leiten Sie eine geeignete Therapie ein.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei der Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab beobachtet. Diese Reaktionen können schwer oder lebensbedrohlich sein.

Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen können unter anderem sein:

- Fieber, Schwierigkeiten beim Atmen, reduzierte Sauerstoffsättigung, Schüttelfrost, Übelkeit, Arrhythmie (z. B. Vorhofflimmern, Tachykardie, Bradykardie), Brustschmerzen oder Unwohlsein, Schwäche, Bewusstseinsveränderung, Kopfschmerz, Bronchospasmus, Hypotonie, Hypertonie, Angioödem, Rachenreizung, Ausschlag einschließlich Urtikaria, Pruritus, Myalgie, Schwindel, Ermüdung (Fatigue) und Diaphoresis.

Sollte eine infusionsbedingte Reaktion auftreten, verlangsamen oder stoppen Sie die Infusion und leiten Sie eine geeignete Therapie ein.

Klinische Verschlechterung nach Anwendung von Casirivimab und Imdevimab

Es wurde über eine klinische Verschlechterung von COVID-19 nach Verabreichung von Casirivimab mit Imdevimab berichtet. Dies kann Anzeichen oder Symptome wie Fieber, Hypoxie oder vermehrte Atembeschwerden umfassen sowie Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern, Tachykardie, Bradykardie), Ermüdung (Fatigue) und Bewusstseinsveränderung.

Einige dieser Ereignisse erforderten einen Krankenhausaufenthalt. Es ist nicht bekannt, ob diese Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung von Casirivimab mit Imdevimab oder auf das Fortschreiten von COVID-19 zurückzuführen sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Casirivimab und Imdevimab sind monoklonale Antikörper, die nicht über die Niere ausgeschieden werden oder durch Cytochrom P450 Enzyme verstoffwechselt werden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen auftreten, die über die Niere ausgeschieden werden oder die Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom P450 Enzymen sind.

Immunantwort

Eine Wechselwirkung mit COVID-19-Impfungen wurde nicht untersucht und kann daher nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Casirivimab und Imdevimab bei Schwangeren vor. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren wurden bisher nicht durchgeführt, jedoch wurde in einer Gewebekreuzreaktivitätsstudie mit Casirivimab und Imdevimab unter Verwendung von menschlichem fötalem Gewebe keine klinisch bedenkliche Bindung festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humane Immunglobulin(Ig)G1-Antikörper die Plazentaschranke überwinden, daher hat Casirivimab und Imdevimab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Es ist nicht bekannt, ob der potenzielle Übergang von Casirivimab und Imdevimab einen Behandlungsnutzen oder ein Behandlungsrisiko für den sich entwickelnden Fötus darstellt. Casirivimab und Imdevimab sollte während der Schwangerschaft nur dann verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für Mutter und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Casirivimab und Imdevimab in die Muttermilch übergehen, einen Effekt auf den gestillten Säugling haben oder ob die Milchproduktion beeinflusst wird. IgG der Mutter ist in humaner Muttermilch vorhanden. Die entwicklungsfördernden und gesundheitlichen Vorteile des Stillens sollten zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter an Casirivimab und Imdevimab und möglichen schädlichen Auswirkungen auf den gestillten Säugling durch Casirivimab und Imdevimab oder der zugrundeliegenden Erkrankung der Mutter berücksichtigt werden. Stillende Patientinnen mit COVID-19 sollten den Empfehlungen in klinischen Richtlinien folgen, um die Exposition des Säuglings mit dem Virus zu verhindern.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Casirivimab und Imdevimab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Über 13 000 Studienteilnehmer haben Casirivimab und Imdevimab in klinischen Studien intravenös verabreicht bekommen, darunter sowohl gesunde Probanden wie auch Patienten.

Das Sicherheitsprofil von Casirivimab und Imdevimab basiert auf den Analysen von Daten zu R10933-10987-COV-2067, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie der Phase I/II (n = 799) und Phase III (n = 5 531) mit erwachsenen ambulanten (nicht hospitalisierten) Patienten mit milden bis moderaten COVID-19-Symptomen, denen innerhalb von 3 Tagen vor Beginn der Infusion eine Probe für die erste positive Bestimmung einer SARS-CoV-2-Virusinfektion entnommen wurde.

Daten der Phase III

Die Studienteilnehmer wurden mit einer einzelnen Infusion von 1 200 mg (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab) (n = 827) oder 2 400 mg (1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab) (n = 1 849) oder 8 000 mg (4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab) (n = 1 012) oder Placebo (n = 1 843) behandelt. Während der Studie wurden nur die folgenden unerwünschten Ereignisse erfasst: infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen von mittlerem oder höherem Schweregrad, alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (*serious adverse events* - SAEs) und alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, die zu einer medizinischen Konsultation (*medically attended visit* - MAV) bis zum 29. Tag führten.

SAEs wurden bei 9 (1,1 %) Studienteilnehmern in der Gruppe mit 1 200 mg Casirivimab und Imdevimab, bei 24 (1,3 %) Studienteilnehmern in der Gruppe mit 2 400 mg Casirivimab und Imdevimab, bei 17 (1,7 %) Studienteilnehmern in der Gruppe mit 8 000 mg Casirivimab und Imdevimab und bei 74 (4,0 %) Studienteilnehmern in der Placebo-Gruppe berichtet. Die Mehrzahl der SAEs stand in Zusammenhang mit COVID-19 und dazugehörigen Komplikationen. Insgesamt traten bei 5 (0,3 %) Patienten in der Placebogruppe und bei jeweils 1 (0,1 %) Patient in jeder Gruppe mit Casirivimab und Imdevimab tödliche Ereignisse auf. Keines der tödlichen Ereignisse wurde als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend angesehen. Casirivimab und Imdevimab werden in der Dosierung von 8 000 mg (4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab) nicht empfohlen.

Daten der Phase I/II

Zusätzliche Sicherheitsdaten aus der Phase I/II der Studie schlossen Studienteilnehmer ein, die mit einer einzelnen Infusion von 2 400 mg (1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab) (n = 258) oder 8 000 mg (4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab) (n = 260) oder Placebo (n = 262) behandelt wurden. Während der Studie wurden nur die nachfolgenden unerwünschten Ereignisse erfasst: infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen von mittlerem oder höherem Schweregrad bis zum 29. Tag, alle SAEs und zusätzlich in Phase I alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse des Grades 3 und 4.

SAEs wurden bei 4 (1,6 %) Patienten in der Gruppe mit 2 400 mg Casirivimab und Imdevimab, bei 2 (0,8 %) Patienten in der Gruppe mit 8 000 mg Casirivimab und Imdevimab und bei 6 (2,3 %) Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. Keines der SAEs wurde als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft. Gemeldete SAEs von Schweregrad 3 oder 4 waren Pneumonie, Hyperglykämie, Übelkeit und Erbrechen (2 400 mg Casirivimab und Imdevimab), Darmverschluss und Dyspnoe (8 000 mg Casirivimab und Imdevimab) und COVID-19, Pneumonie und Hypoxie (Placebo). Casirivimab und Imdevimab werden in der Dosierung von 8 000 mg nicht empfohlen (4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen, die nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie, gemäß folgender Konvention, aufgeführt sind: sehr häufig ($\geq 1/10$); (häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Infusionsbedingte Reaktionen ¹

¹ Die als infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) gemeldeten Symptome werden nachstehend unter "Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie und infusionsbedingte Reaktionen" beschrieben. Die IRRs der Dosen (1 200 mg, 2 400 mg und 8 000 mg) wurden gepoolt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und infusionsbedingte Reaktionen

Im gesamten klinischen Programm wurde über eine anaphylaktische Reaktion berichtet. Das Ereignis trat innerhalb einer Stunde nach Beendigung der Infusion auf und erforderte eine Behandlung mit Adrenalin. Das Ereignis klang ohne weitere Folgen ab.

In der Phase III der Studie wurden infusionsbedingte Reaktionen vom Schweregrad 2 oder höher bei 2 Studienteilnehmern (0,2 %) des 1 200 mg Studienarms berichtet (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab), bei einem Studienteilnehmer (0,1 %) des 2 400 mg Studienarmes (1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab) und bei 3 Studienteilnehmern (0,4 %) des 8 000 mg Studienarmes (4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab). Diese infusionsbedingten Reaktionen waren von mittlerem Schweregrad und beinhalteten Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Hyperhidrosis, Hyporeaktion auf Stimuli, Ausschlag und Erbrechen. Eine Überempfindlichkeitsreaktion (Urtikaria) wurde in der Placebo-Gruppe berichtet.

In der Phase I/II der Studie wurden infusionsbedingte Reaktionen vom Schweregrad 2 oder höher bei 4 Studienteilnehmern (1,5 %) des 8 000 mg Studienarms berichtet (4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab). Diese infusionsbedingten Reaktionen waren von mittlerem Schweregrad und beinhalteten Fieber, Schüttelfrost, Urtikaria, Pruritus, Bauchschmerzen und Hitzewallungen. Eine infusionsbedingte Reaktion (Übelkeit) wurde in der Placebo-Gruppe berichtet. Keine infusionsbedingten Reaktionen wurde im 2 400 mg-Arm (1 200mg Casirivimab und 1 200mg Imdevimab) berichtet.

In den Phasen I/II und III führten insgesamt die infusionsbedingten Reaktionen (Urtikaria, Pruritus, Hitzewallungen, Fieber, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust, Übelkeit, Erbrechen) bei 3 Studienteilnehmern, die die 8 000 mg Dosis Casirivimab und Imdevimab erhielten und bei einem Studienteilnehmer, der die 2 400 mg Dosis Casirivimab und Imdevimab erhielt, zu einem dauerhaften Abbruch der Infusion. Alle Ereignisse klangen ohne Folgen ab (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 8181

E-Mail: CoV2MAB@pei.de

Fax: +49 6103 77 1263

Website: www.pei.de

oder der

Roche Pharma AG

Arzneimittelsicherheit / Drug Safety

Emil-Barell-Straße 1

D-79639 Grenzach-Wyhlen

E-Mail: grenzach.drug_safety@roche.com

Fax: +49 7624 143183

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu akuter Überdosierung mit Casirivimab und Imdevimab beim Menschen vor. Die Behandlung mit einer Dosis von 8 000 mg (jeweils 4 000 mg Casirivimab und Imdevimab, entspricht einer mehr als 6-fach höheren Dosis als der niedrigsten empfohlenen Dosis) wurde in klinischen Studien verabreicht ohne Auftreten einer dosisbegrenzenden Toxizität. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten. Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Casirivimab und Imdevimab.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Casirivimab:

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen. ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Imdevimab:

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen. ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Casirivimab und Imdevimab ist eine Kombination aus zwei rekombinanten humanen IgG1 monoklonalen Antikörpern, die in den Fc-Regionen unverändert sind, wobei jeder Antikörper gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 gerichtet ist. Casirivimab und Imdevimab zeigt eine neutralisierende Aktivität mit einer Konzentration von 31,0 pM (0,005 µg/ml), die in einem Plaque-Reduktions-Assay (PRNT50) eine Hemmung von 50 % der Virusinfektion bewirkt. Casirivimab und Imdevimab binden an nicht überlappende Epitope der Spike-Protein-Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD). Die Blockade der Interaktion des Spike-Proteins mit dem Angiotensin-konvertierenden Enzym 2 (ACE2) führt zu einer Inhibierung der Infizierung der Wirtszellen.

Antivirale Aktivität

In einem SARS-CoV-2-Virus-Neutralisationstest in Vero E6-Zellen neutralisierten Casirivimab, Imdevimab und Casirivimab und Imdevimab SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-Isolat) mit einer Konzentration von 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/l) bzw. 31,0 pM (0,005 µg/ml), wodurch 50 % der Virusinfektion in einem Plaque-Reduktions-Assay (PRNT50) verhindert wurden.

Die *in vivo*-Wirkung von Casirivimab und Imdevimab wurde bei Rhesusaffen und syrischen Goldhamstern untersucht. Die therapeutische Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab in einer Dosierung von 25 mg/kg oder 150 mg/kg bei SARS CoV-2 infizierten Rhesusaffen führte zu einer

beschleunigten viralen Clearance in Nasen-Rachen-Abstrichen und oralen Abstrichen sowie zu einer reduzierten Lungenpathologie im Vergleich zu mit Placebo behandelten Tieren. Die therapeutische Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab in Dosen von 5 mg/kg und 50 mg/kg bei SARS-CoV-2 infizierten Hamstern erbrachte einen therapeutischen Nutzen, der sich in einem begrenzten Gewichtsverlust im Vergleich zu mit Placebo behandelten Tieren zeigte.

Antivirale Resistenz

Es besteht ein mögliches Risiko des Therapieversagens aufgrund der Entwicklung von Virusvarianten, die gegen gleichzeitig verabreichtes Casirivimab und Imdevimab resistent sind. Die behandelnden Ärzte sollten die Prävalenz von SARS CoV-2-Varianten in ihrer Region, sofern Daten verfügbar sind, bei der Erwägung von Behandlungsoptionen berücksichtigen.

Escape-Varianten wurden in Zellkulturen mit rekombinanten vesikulären Stomatitis-Viren (VSV), die das SARS-CoV-2-Spike-Protein kodieren, nach 2 Passagen beobachtet, wenn Casirivimab oder Imdevimab einzeln vorhanden war, nicht jedoch nach 2 Passagen, wenn Casirivimab und Imdevimab zusammen vorhanden waren. Varianten, die eine verringerte Empfindlichkeit für Casirivimab allein zeigten, schlossen diejenigen mit Spike-Protein-Aminosäuresubstitutionen K417E (182-fach), K417N (7-fach), K417R (61-fach), Y453F (> 438-fach), L455F (80-fach), E484K (25-fach), F486V (> 438-fach) und Q493K (> 438-fach) ein. Varianten, die eine verringerte Empfindlichkeit für Imdevimab allein zeigten, hatten die Substitutionen K444N (> 755-fach), K444Q (> 548-fach), K444T (> 1033-fach) und V445A (> 548-fach). Bei gleichzeitig verabreichtem Casirivimab und Imdevimab zeigten die Varianten mit den Substitutionen K444T eine 6-fache und V445A eine 5-fache verringerte Empfindlichkeit.

In Neutralisationstests mit pseudotypisierten VSV mit 39 verschiedenen Spike-Protein-Varianten von zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, hatten die Varianten Q409E eine 4-fache, G476S eine 5-fache und S494P eine 5-fache verringerte Empfindlichkeit gegenüber Casirivimab allein und die Variante N439K eine 463-fache verringerte Empfindlichkeit gegenüber Imdevimab allein. Zusätzliche Substitutionen, die in pseudotypisierten Tests getestet wurden und eine verringerte Aktivität gegenüber Casirivimab allein hatten, schlossen E484Q (9-fach) und Q493E (446-fach) ein. Gleichzeitig verabreichtes Casirivimab und Imdevimab behielt seine Aktivität gegenüber allen getesteten Varianten bei.

Casirivimab und Imdevimab behielten alleine und zusammen ihre Neutralisationsaktivität gegen Pseudoviren, die alle Spike-Protein-Substitutionen exprimieren, die in der B.1.1.7-Variante (britischer Ursprung) gefunden wurden, sowie gegen Pseudoviren, die nur N501Y exprimieren, die in B.1.1.7 und anderen zirkulierenden Varianten gefunden wurden (Tabelle 3).

Casirivimab und Imdevimab zusammen behielten ihre Neutralisationsaktivität gegen Pseudoviren, die alle Spike-Protein-Substitutionen oder die einzelnen Substitutionen K417N, E484K oder N501Y exprimieren, die in der B.1.1351-Variante (südafrikanischer Ursprung) gefunden wurden sowie gegen K417T+E484K, die in der P.1-Variante (brasilianischer Ursprung) gefunden wurden, obwohl Casirivimab allein, aber nicht Imdevimab allein, eine verringerte Aktivität gegen Pseudoviren aufwies, die, wie oben erwähnt, K417N oder E484K exprimieren. Die E484K-Substitution wurde ebenfalls in der B.1.526-Variante (New Yorker Ursprung) gefunden. Casirivimab und Imdevimab behielten alleine sowie in Kombination ihre Neutralisationsaktivität gegen die L452R-Substitution, die in den B.1.427/B.1.429-Varianten (kalifornischer Ursprung) gefunden wurde.

Tabelle 3: Pseudovirus-Neutralisationsdaten für Substitutionsvarianten des SARS-CoV-2-Virus mit Casirivimab und Imdevimab zusammen

Variante mit Spike-Protein-Substitution	Getestete Haupt-Substitutionen	x-fache Verringerung der Empfindlichkeit
B.1.1.7 (britischer Ursprung)	N501Y ^a	keine Veränderung ^c
B.1.1351 (südafrikanischer Ursprung)	K417N, E484K, N501Y ^b	keine Veränderung ^c

P.1 (brasilianischer Ursprung)	K417T + E484K	keine Veränderung ^c
B.1.427/B.1.429 (kalifornischer Ursprung)	L452R	keine Veränderung ^c
B.1.526 (New Yorker Ursprung) ^d	E484K	keine Veränderung ^c

^a Pseudovirus, das die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimiert, wurde getestet. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Pseudovirus, das die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimiert, wurde getestet. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Keine Veränderung: < 2-fache Verringerung der Empfindlichkeit.

^d Nicht alle Isolate der New Yorker Variante weisen die E484K-Substitution auf (Stand Februar 2021).

Es ist nicht bekannt, wie die Pseudovirus-Daten mit den klinischen Ergebnissen korrelieren.

In der klinischen Studie R10933-10987-COV-2067 wiesen die Interimsdaten nur auf eine Variante (G446V) hin, die bei einer Allelfraction $\geq 15\%$ auftrat und bei 3 von 66 Patienten mit Daten zur Nukleotidsequenzierung jeweils zu einem einzigen Zeitpunkt nachgewiesen wurde (zwei zu Behandlungsbeginn bei Patienten aus der Placebo- bzw. 2 400 mg Casirivimab und Imdevimab-Gruppe und am Tag 25 bei einem Patienten aus der 8 000 mg Casirivimab und Imdevimab-Gruppe). Die G446V-Variante hatte in einem VSV-Pseudopartikel-Neutralisationstest eine 135-fach geringere Empfindlichkeit gegenüber Imdevimab im Vergleich zum Wildtyp, behielt jedoch die Empfindlichkeit gegenüber Casirivimab allein und Casirivimab und Imdevimab zusammen bei.

Es besteht die Möglichkeit, dass resistenzassoziierte Varianten von Casirivimab und Imdevimab zusammen eine Kreuzresistenz gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern, die die Rezeptorbindungsdomäne von SARS-CoV-2 ansteuern, auslösen. Die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt.

Abschwächung der Immunantwort

Es besteht ein theoretisches Risiko, dass die Verabreichung von Antikörpern die endogene Immunantwort auf SARS-CoV-2 abschwächen und die Patienten anfälliger für Reinfektionen machen könnte.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Studie R10933-10987-COV-2067 evaluierte Casirivimab und Imdevimab mit Dosen von bis zu dem 6,6-fachen der empfohlenen niedrigsten Dosis (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab; 1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab; 4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab) bei ambulanten Patienten mit COVID-19. Für Casirivimab und Imdevimab wurde eine flache Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Wirksamkeit bei allen Dosierungen identifiziert, basierend auf der Viruslast und den klinischen Ergebnissen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Daten basieren auf Analysen der Daten der Phasen I/II/III der adaptiven Studie R10933-10987-COV-2067. Bei R10933-10987-COV-2067 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie zur Untersuchung von Casirivimab und Imdevimab zur Behandlung erwachsener Patienten mit leichter bis mäßiger COVID-19-Erkrankung (Patienten mit COVID-19-Symptomen, die nicht hospitalisiert sind). In die Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die nicht hospitalisiert wurden und mindestens ein oder mehrere COVID-19-Symptome hatten, die mindestens von leichtem Schweregrad waren. Die Behandlung wurde innerhalb von 3 Tagen nach positiver Bestimmung einer SARS-CoV-2-Virusinfektion eingeleitet.

Phase III-Daten aus R10933-10987-COV-2067

In der Phase III der Studie wurden 4 567 Studienteilnehmer randomisiert und erhielten entweder eine einzelne intravenöse Infusion von 1 200 mg (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab) (n = 838) oder 2 400 mg (1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab) (n = 1 529) oder 8 000 mg (4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab) (n = 700) oder Placebo (n = 1 500). Zu Beginn der

Phase III wurden die Dosen 8 000 mg und 2 400 mg Casirivimab und Imdevimab verwendet. Basierend auf Wirksamkeitsanalysen der Phasen I/II, die zeigen, dass die 8 000 mg- und die 2 400 mg-Dosen vergleichbar waren, wurde der Prüfplan der Phase III angepasst um 2 400 mg und 1 200 mg mit Placebo zu vergleichen und die Daten der 8 000 mg wurden in eine deskriptive Analyse umgewandelt. Verglichen wurden die Patienten, die bestimmten Casirivimab- und Imdevimab-Dosen randomisiert zugeteilt wurden mit den Patienten, die randomisiert Placebo zugeteilt wurden.

Bei Behandlungsbeginn betrug das mediane Alter 50 Jahre (davon waren 14 % der Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter), 52 % der Patienten waren weiblich, 84 % waren weiß, 36 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung und 5 % waren schwarz; alle Patienten hatten einen oder mehrere Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe. Die mediane Dauer der Symptome betrug 3 Tage; die mittlere Viruslast zu Behandlungsbeginn betrug 6,69 log₁₀ Kopien/ml. Die demographischen Merkmale und die Merkmale der Erkrankung waren zu Behandlungsbeginn in den Behandlungsgruppen mit Casirivimab, Imdevimab und Placebo ausgewogen.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit ≥ 1 COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 29 bei Patienten mit einem positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Ergebnis nach nasopharyngealem (NP) Abstrich zum Zeitpunkt der Randomisierung und mit mindestens einem Risikofaktor für eine schwere COVID-19-Erkrankung, d. h. der modifizierte vollständige Analysesatz (*modified full analysis set* - mFAS). In dem mFAS für die Phase-III-Analyse traten bei 7 (1,0 %) Patienten, die mit 1 200 mg Casirivimab und Imdevimab behandelt wurden, im Vergleich zu 24 (3,2 %) Patienten, die parallel Placebo randomisiert zugeteilt worden waren, Ereignisse auf, was eine 70,4-prozentige Verringerung der Anzahl an Patienten mit einem COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalt oder Tod jeglicher Ursache bedeutet ($p < 0,0024$); Ereignisse traten bei 18 (1,3 %) Patienten auf, die mit 2 400 mg Casirivimab und Imdevimab behandelt wurden, verglichen mit 62 (4,6 %) Patienten, die Placebo randomisiert zugeteilt worden waren, was eine 71,3-prozentige Verringerung im Vergleich zu Placebo bedeutet (Casirivimab mit Imdevimab 1,3 % vs. Placebo 4,6 %, $p < 0,0001$). Für die jeweiligen Dosen wurden konsistente Wirkungen beobachtet, was auf das Fehlen eines Dosiseffekts hinweist (siehe Tabelle 4). Die Ergebnisse waren über alle Patienten-Subgruppen hinweg konsistent, die durch Viruslast bei Behandlungsbeginn oder serologischen Status definiert waren (siehe Abbildung 1). Ein Nutzen gegenüber Placebo wurde ab Tag 2 beobachtet (siehe Abbildungen 2 und 3).

Der wesentliche sekundäre Endpunkt war die Zeit bis zum Abklingen der COVID-19-Symptome. Die mediane Zeit bis zur Symptomverbesserung, wie sie in einem studienspezifischen täglichen Symptomtagebuch aufgezeichnet wurde, betrug für mit Casirivimab und Imdevimab behandelte Patienten 10 Tage, verglichen mit 14 Tagen für mit Placebo behandelte Patienten ($p = 0,0001$ bei 1 200 mg vs. Placebo; $p < 0,0001$ bei 2 400 mg vs. Placebo). Die Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab führte zu einer 4 Tage kürzeren Dauer bis zum Abklingen der COVID-19-Symptome, im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten. Diese Ergebnisse waren über alle Patienten-Subgruppen hinweg konsistent und wurden definiert gemäß Viruslast zu Behandlungsbeginn oder serologischem Status (siehe Abbildung 4). Die untersuchten Symptome waren Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit/Schwierigkeiten beim Atmen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, rote/wässrige Augen, Gliederschmerzen, Geschmacks-/Geruchsverlust, Fatigue, Appetitlosigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Druck-/Engegefühl in der Brust, Brustschmerzen, Magenschmerzen, Ausschlag, Niesen, Auswurf/Schleim, laufende Nase. Die Zeit bis zum Abklingen der COVID-19-Symptome wurde definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Tag an dem der Patient die Bewertung „keine Symptome“ (Score von 0) zu allen oben genannten Symptomen mit Ausnahme von Husten, Fatigue und Kopfschmerzen abgegeben hatte. Diese konnten als „leichte/mäßige“ Symptome (Score von 1) oder als „keine Symptome“ bewertet werden (Score von 0).

Tabelle 4: Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse der Phase III von Studie R10933-10987-COV-2067

	1 200 mg intravenös	Placebo	2 400 mg intravenös	Placebo
--	---------------------	---------	---------------------	---------

	n = 736	n = 748	n = 1 355	n = 1 341
Patienten mit ≥ 1 COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod bis Tag 29				
Risikoverringern	70 % (p = 0,0024)		71 % (p < 0,0001)	
Anzahl Patienten mit Ereignissen	7 (1,0 %)	24 (3,2 %)	18 (1,3 %)	62 (4,6 %)
Zeit bis zum Abklingen der COVID-19-Symptome				
Mediane Tage bis zum Abklingen der Symptome	10	14	10	14
Mediane Verringerung (Tage)	4 (p < 0,0001)		4 (p < 0,0001)	

Insgesamt handelt es sich bei den meisten Ereignissen um COVID-19-bedingte Krankenhausaufenthalte. In der Placebo-Gruppe kam es zu 3 Todesfällen bis Tag 29 und 2 zusätzliche Todesfälle traten nach Tag 29 auf, somit insgesamt 5 Todesfälle bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit. In jeder Behandlungsgruppe kam es zu einem Todesfall. Diese Ergebnisse waren in den Subgruppen konsistent mit einer Viruslast von $> 10^6$ Kopien/ml zu Behandlungsbeginn oder gemäß serologischem Status (siehe Abbildungen 1, 2 und 3).

Abbildung 1: COVID-19-bedingte Krankenhausaufenthalte oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 29

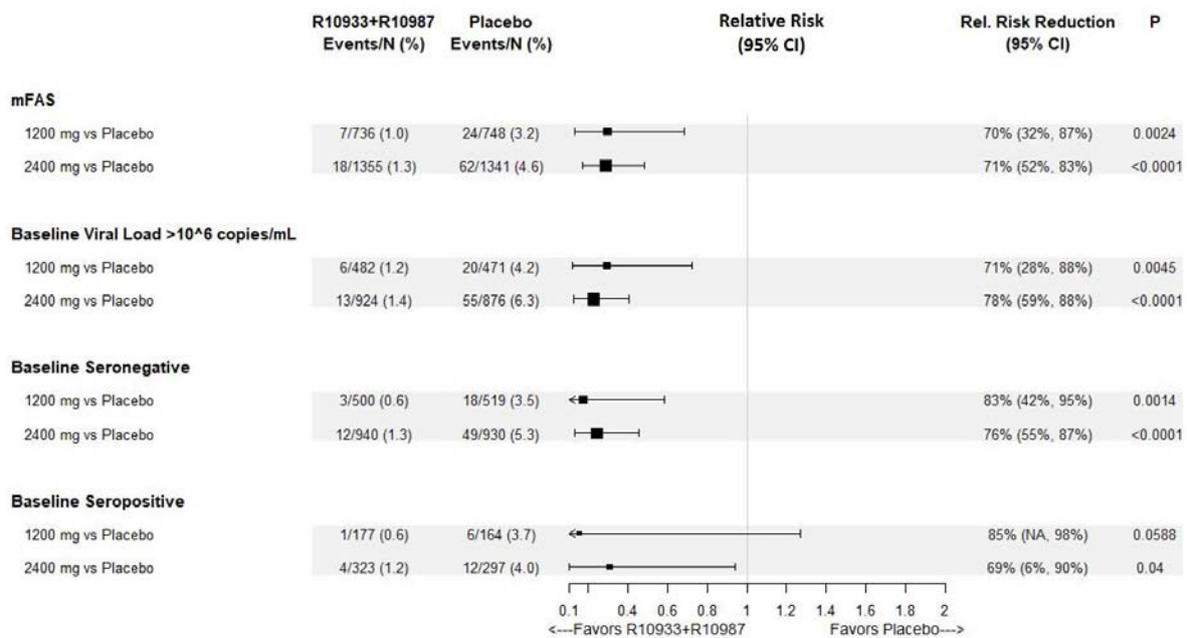


Abbildung 2: Zeit bis zum COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalt oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 29 bei 1 200 mg intravenös

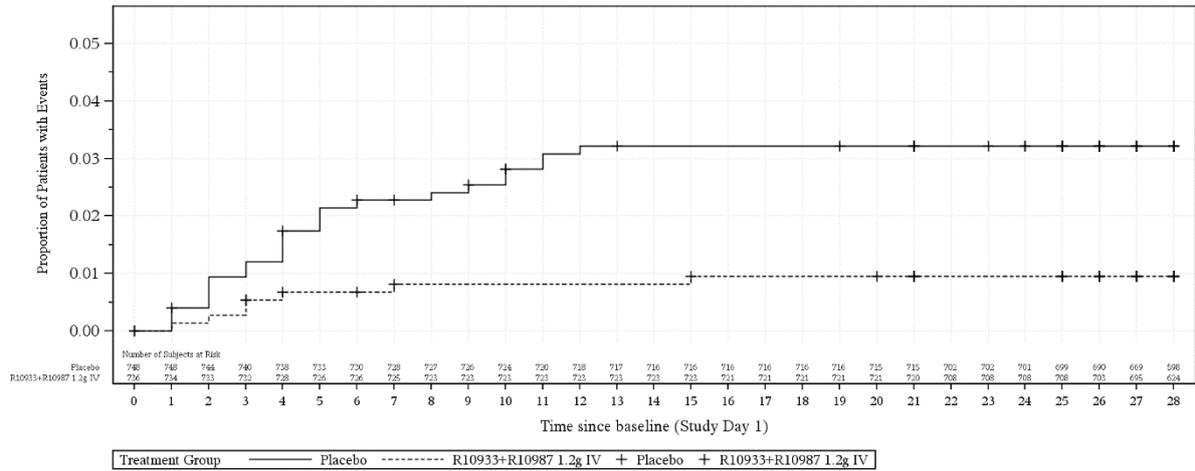


Abbildung 3: Zeit bis zum COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalt oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 29 bei 2 400 mg intravenös

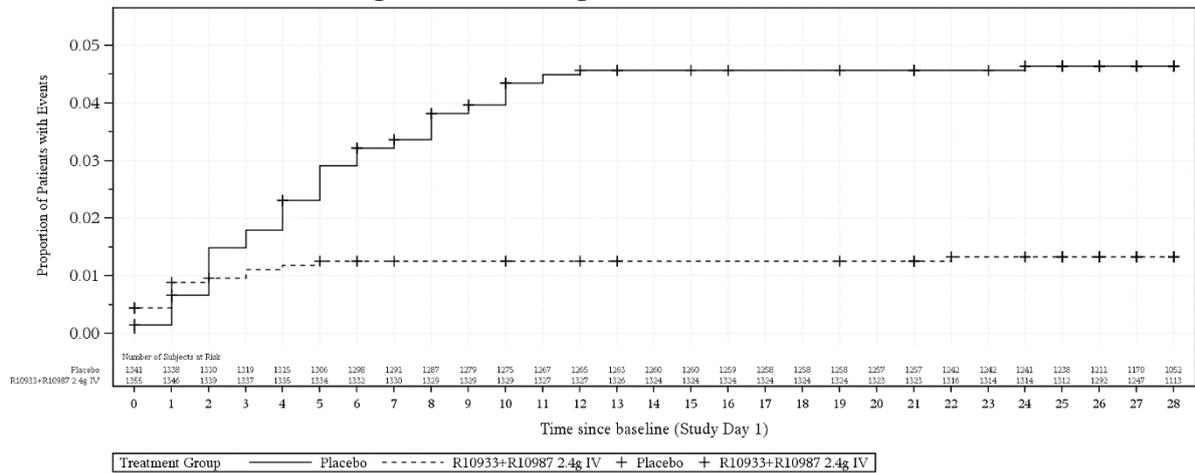
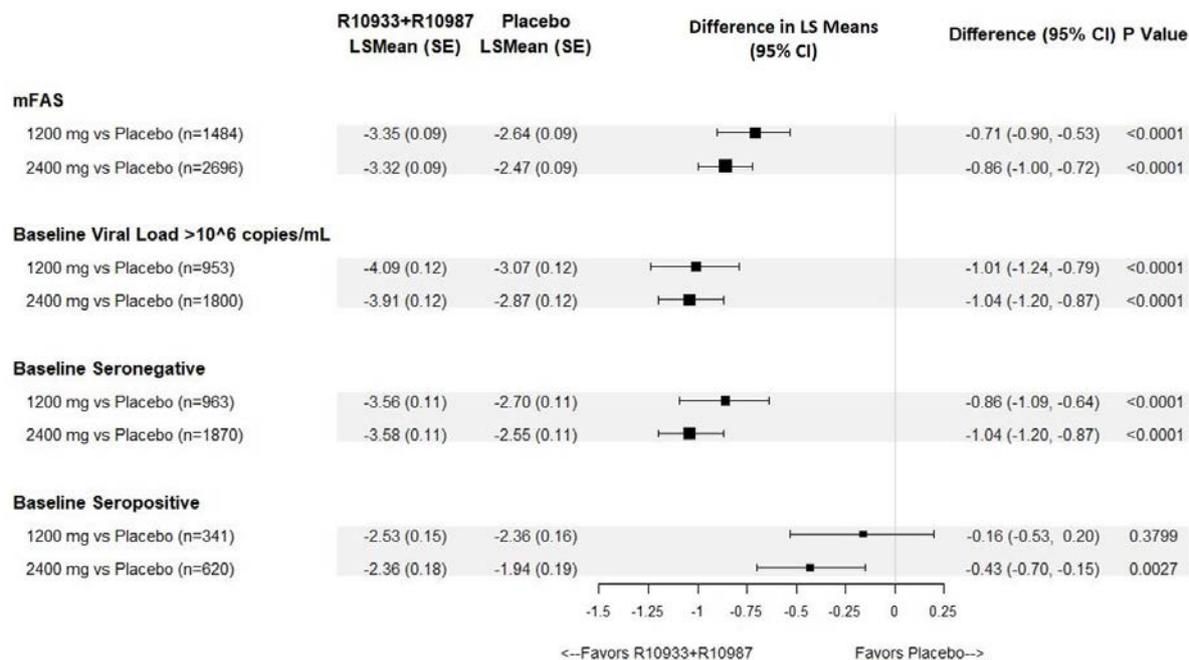


Abbildung 5: Veränderung ab Behandlungsbeginn bei SARS-Cov-2-Viruslast (log10 Kopien/ml) an Tag 7



Die Ergebnisse der Phase III der Studie R10933-10987-COV-2067 bestätigen die Wirksamkeit von Casirivimab und Imdevimab, die initial in den Analysen der Phasen I/II beobachtet wurden.

Phase I/II-Daten aus R10933-10987-COV-2067

Die Wirksamkeit von Casirivimab und Imdevimab bei 799 ambulanten Erwachsenen mit COVID-19 wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie der Phase I/II, Studie 1 (NCT04425629), untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder eine intravenöse (IV) Einzelinfusion von 2 400 mg der Kombination von Casirivimab und Imdevimab (jeweils 1 200 mg), 8 000 mg der Kombination von Casirivimab und Imdevimab (jeweils 4 000 mg) oder Placebo (n = 266, n = 267, n = 266). Um für die Aufnahme in die Studie geeignet zu sein, mussten die Probanden eine im Labor bestätigte SARS-CoV-2-Infektion mit Auftreten der COVID-19-Symptome ≤ 7 Tage nach der Randomisierung haben, eine Sauerstoffsättigung von ≥ 93 % bei Raumluft aufrechterhalten, keine potentiellen COVID-19-Behandlungen angewendet haben oder aktuell anwenden (z. B. Rekonvaleszenten-Plasma, systemische Kortikosteroide oder Remdesivir) und weder zuvor noch aktuell zur Behandlung von COVID-19 ins Krankenhaus eingewiesen worden sein.

Die Studiendauer betrug bei jedem Patienten 28 Tage. Während der gesamten Studie wurden nasopharyngeale (NP) Abstrichproben gesammelt; es wurden auch Informationen über jegliche medizinische Konsultationen (*medically attended visits* - MAVs) in Zusammenhang mit COVID-19 gesammelt.

Eine initiale deskriptive Analyse der virologischen Endpunkte wurde bei den ersten 275 Patienten durchgeführt (Analysegruppe 1). Um diese deskriptiven Analysen unabhängig von den 275 Patienten zu replizieren, wurden die primären virologischen Analysen (siehe Tabelle 6) bei den nächsten 524 Patienten durchgeführt (Analysegruppe 2). Die primären klinischen Analysen wurden bei der gesamten Patientenpopulation von 799 Patienten durchgeführt (Analysegruppe 1/2).

Die demographischen und Baseline-Charakteristika dieser 3 Analysegruppen sind nachfolgend in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Demographische und Baseline-Charakteristika in Studie 1

Parameter	Analysegruppe 1 n = 275	Analysegruppe 2 n = 524	Analysegruppe 1/2 n = 799
Mittleres Alter Jahre (Bereich)	44 (18 - 81)	41 (18 - 89)	42 (18 - 89)
% über 50 Jahre	32	28	29
% über 65 Jahre	7	7	7
% Weiblich	51	54	53
% Weiß	82	87	85
% Schwarz	13	7	9
% Asiatisch	1	2	2
% Hispanisch oder lateinamerikanischer Abstammung	56	48	50
% hohes Risiko ^a (≥ 1 Risikofaktor für schwere COVID-19-Erkrankung)	64	59	61
% adipös	42	35	37
Mediane Dauer der Symptome (Tage)	3	3	3
Virologische Parameter (Baseline)			
% seronegativ	41	56	51
Mittlere log ₁₀ Kopien/ml	6,60	6,34	6,41
% seropositiv	45	34	38
Mittlere log ₁₀ Kopien/ml	3,30	3,49	3,43
% Sonstige	14	11	11

^aStudie 1 definierte Risikopatienten mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: Alter > 50 Jahre; BMI > 30 kg/m², erhoben über das Formular zu Vitalparametern; Herz-Kreislauf-Erkrankung, einschließlich Hypertonie; chronische Nierenerkrankung, einschließlich Dialysepatienten; chronische Lungenerkrankung, einschließlich Asthma; chronische Stoffwechselerkrankung, einschließlich Diabetes; chronische Lebererkrankung; und immunsupprimiert, basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes.

Virologische Endpunkte in Analysegruppe 1 waren deskriptiv und wurden in Analysegruppe 2 prospektiv auf hierarchische Weise getestet; klinische Endpunkte in Analysegruppe 1/2 wurden weiterhin auf hierarchische Weise getestet.

Für alle Wirksamkeitsendpunkte wurden Analysen in einem modifizierten vollständigen Analysesatz (*modified full analysis set* - mFAS) durchgeführt, definiert als Patienten, die zu Behandlungsbeginn einen positiven Virus Test aufwiesen (durchgeführt als quantitative Reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktionstest RT-qPCR). In der Analysegruppe 2 war der primäre virologische Endpunkt die Verringerung der täglichen Viruslast (log₁₀ Kopien/ml) von Baseline bis Tag 7 (gemessen als mittlere zeitlich gewichtete durchschnittliche tägliche Veränderung). Der wesentliche klinische Endpunkt (Analysegruppe 1/2) war der Anteil der Patienten, die zu Behandlungsbeginn RT-qPCR-positiv getestet wurden und aufgrund einer Progression ihrer COVID-19-Erkrankung einen oder mehrere medizinische Konsultationen (*medically attended visits* - MAVs) benötigten. Siehe Tabelle 6 für Ergebnisse, die hierarchisch in der Analysegruppe 2 und Analysegruppe 1/2 getestet wurden, mit nebeneinander angeordneten deskriptiven Ergebnissen der Analysegruppe 1.

Die deskriptiven virologischen Endpunkte in Analysegruppe 1 wurden in Analysegruppe 2 hierarchisch getestet und bestätigt (siehe Tabelle 6). Bei allen mit Casirivimab und Imdevimab behandelten Patienten wurde eine signifikante Verringerung der Viruslast festgestellt, die in Nasen-Rachen-Proben mittels quantitativer RT-qPCR bis Tag 7 gemessen wurde (siehe Abbildung 6). Die

stärkste Verringerung der Viruslast wurde bei Patienten mit hoher Viruslast zu Behandlungsbeginn ($> 10^6$ oder $> 10^7$ Kopien/ml) und bei Patienten, die zu Behandlungsbeginn seronegativ waren, festgestellt (siehe Abbildung 7).

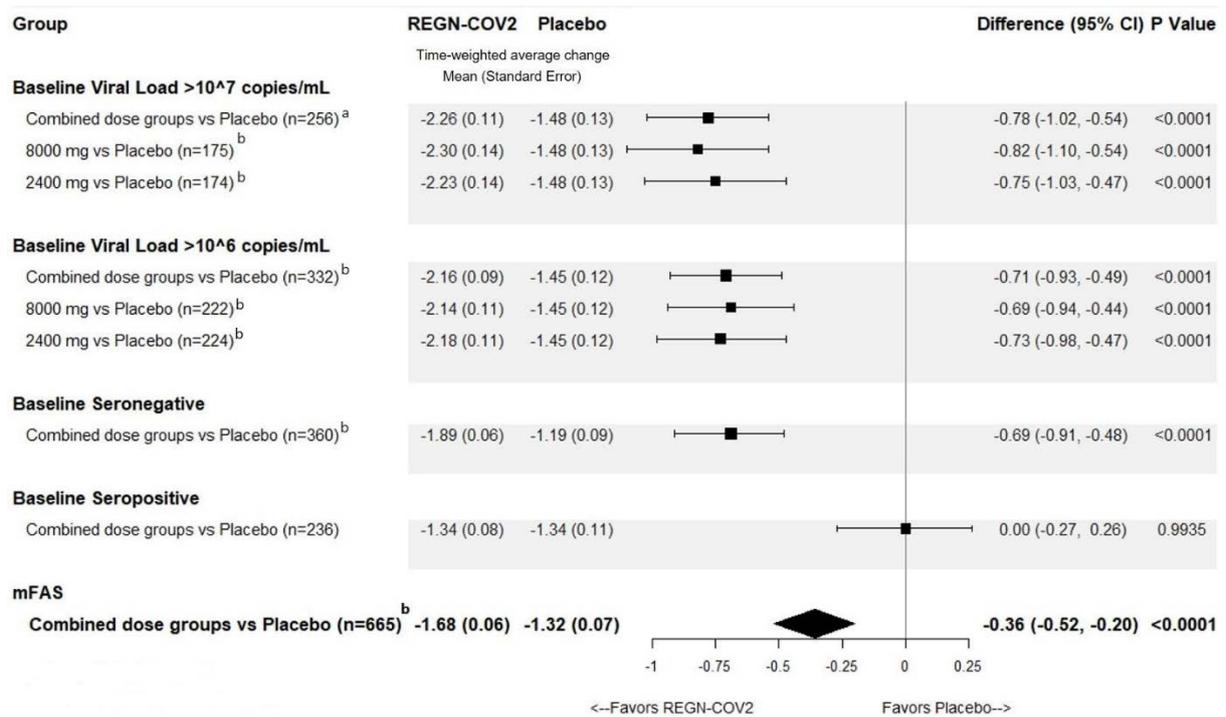
Tabelle 6: Hierarchie für Analysegruppe 2 und Analysegruppe 1/2

	Analysegruppe 1 n = 228	Analysegruppe 2 n = 437
1. TWA ^a tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast $> 10^7$ Kopien/ml für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo	Unterschied zu Placebo (p-Wert): -1,21 (0,0001)	Unterschied zu Placebo (p-Wert): -0,68 ($< 0,0001$)
2. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast $> 10^6$ Kopien/ml für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo	-0,95 (0,0003)	-0,65 ($< 0,0001$)
3. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 im seronegativen mFAS für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo	-0,56 (0,0165)	-0,73 ($< 0,0001$)
4. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 im mFAS für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo	-0,41 (0,0089)	-0,36 (0,0003)
5. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast $> 10^7$ Kopien/ml für die 8 000-mg-Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo	-1,32 (0,0002)	-0,68 ($< 0,0001$)
6. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast $> 10^7$ Kopien/ml für die 2 400-mg-Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo	-1,03 (0,0061)	-0,68 ($< 0,0001$)
7. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast $> 10^6$ Kopien/ml für die 8 000-mg-Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo	-1,14 (0,0002)	-0,58 ($< 0,0001$)
8. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast $> 10^6$ Kopien/ml für die 2 400-mg-Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo	-0,81 (0,0063)	-0,73 ($< 0,0001$)
	Analysegruppe 1/2 n = 665	
9. Anteil der Patienten mit MAVs bis Tag 29 im mFAS für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo (Patienten 1 - 799)	Kombinierte Behandlung: 12/434 (2,8 %) Placebo: 15/231 (6,5 %) p = 0,0240	
10. Anteil der Patienten mit MAVs (Krankenhausaufenthalt, Notaufnahme oder Notfallbehandlung) bis Tag 29 im mFAS für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo (Patienten 1 - 799)	Kombinierte Behandlung: 10/434 (2,3 %) Placebo: 10/231 (4,3 %) p = 0,1575	

Die deskriptiven Statistiken der Analysegruppe 1 (nominale p-Werte) wurden nicht in die Hierarchie der Hypothesentests aufgenommen, sind aber für einen direkten Vergleich aufgeführt.

^a TWA: zeitlich gewichteter Durchschnitt (TWA- *Time-Weighted Average*)

Abbildung 6: Reduzierung der zeitlich gewichteten durchschnittlichen täglichen Viruslast (log10 Kopien/ml) bis Tag 7 (mFAS, Analysegruppe 1/2)

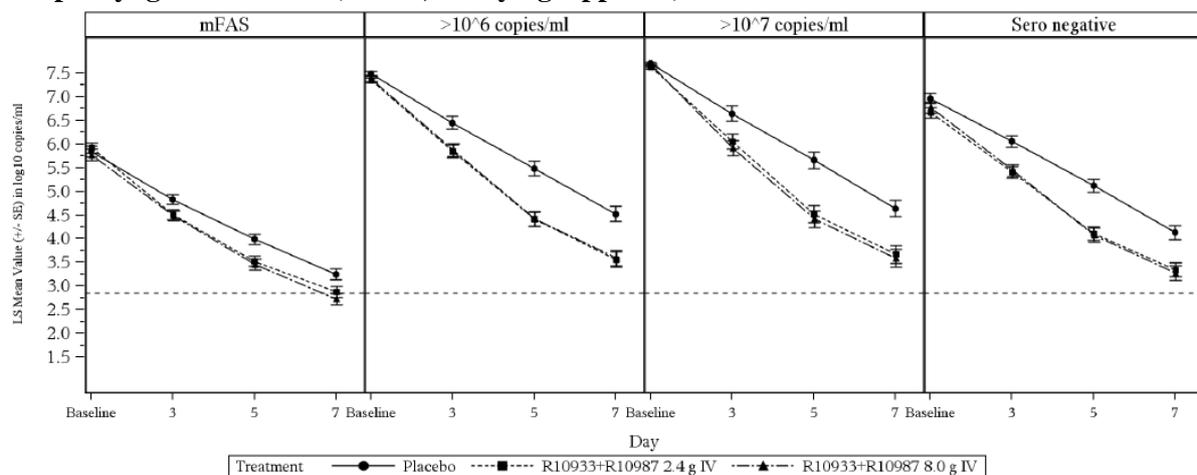


^a primärer virologischer Endpunkt

^b Hierarchisch getesteter prä-spezifizierter Endpunkt

Seronegativ wurde definiert als kein messbares Anti-Spike-IgG, Anti-Spike-IgA und Anti-Nukleokapsid-IgG und seropositiv wurde definiert als messbares Anti-Spike-IgG, Anti-Spike-IgA und/oder Anti-Nukleokapsid-IgG.

Abbildung 7: Wert der Viruslast auf Log10-Skala bei jedem Termin bis Tag 7 in nasopharyngealen Proben (mFAS, Analysegruppe 1/2)



Während die Viruslast in dieser Phase-II-Studie zur Definition des primären Endpunkts verwendet wurde, kamen klinische Daten der Wirksamkeit von Casirivimab und Imdevimab aus dem vordefinierten sekundären Endpunkt, der Anzahl der MAVs. Die MAVs umfassten Krankenhausaufenthalte, Vorstellungen in der Notaufnahme, Notfallbehandlungen oder Besuche in der Arztpraxis bzw. in einer telemedizinischen Einrichtung. Im Vergleich zu Placebo war bei einem geringeren Anteil der Casirivimab und Imdevimab behandelten Patienten eine MAV, ein COVID-19-bedingter Krankenhausaufenthalt oder eine Vorstellung in der Notaufnahme notwendig, siehe Tabelle 7. Die Ergebnisse für den Endpunkt MAV deuteten auf eine vergleichsweise flache Dosis-Wirkungs-Beziehung hin. Die absolute Risikoverringerung für Casirivimab und Imdevimab im Vergleich zu Placebo wurde dabei bei Patienten mit einem höheren Risiko für einen Krankenhausaufenthalt beobachtet (Einstufung gemäß der Risikokriterien, siehe Tabelle 8).

Tabelle 7: MAVs bei allen Patienten, mFAS, Analysegruppe 1/2

Behandlung	n	Ereignisse	Anteil der Patienten
Ereignisse medizinische Konsultationen (Medically Attended Visits, MAVs)			
Placebo	231	15	6,5 %
2 400 mg Casirivimab und Imdevimab	215	6	2,8 %
8 000 mg Casirivimab und Imdevimab	219	6	2,7 %
Alle Dosierungen Casirivimab und Imdevimab	434	12	2,8 %
Ereignisse Krankenhausaufenthalte oder Vorstellungen in der Notaufnahme			
Placebo	231	10	4,3 %
2 400 mg Casirivimab und Imdevimab	215	4	1,9 %
8 000 mg Casirivimab und Imdevimab	219	4	1,8 %
Alle Dosierungen Casirivimab und Imdevimab	434	8	1,8 %

Analysegruppe 1/2 ist definiert als die 665 Patienten, die in Phase I und Phase II von COV-2067 aufgenommen wurden.

Tabelle 8: MAVs bei Risikopatienten, mFAS, Analysegruppe 1/2

Behandlung	n	Ereignisse	Anteil der Patienten
Ereignisse medizinische Konsultationen (Medically Attended Visits MAVs)			
Placebo	142	13	9,2 %
2 400 mg Casirivimab und Imdevimab	134	3	2,2 %
8 000 mg Casirivimab und Imdevimab	132	4	3 %
Alle Dosierungen Casirivimab und Imdevimab	266	7	2,6 %
Ereignisse Krankenhausaufenthalte oder Vorstellungen in der Notaufnahme			
Placebo	142	9	6,3 %
2 400 mg Casirivimab und Imdevimab	134	2	1,5 %
8 000 mg Casirivimab und Imdevimab	132	3	2,3 %
Alle Dosierungen Casirivimab und Imdevimab	266	5	1,9 %

Analysegruppe1/2 ist definiert als die 665 Patienten, die in Phase I und Phase II von COV-2067 aufgenommen wurden.

Kinder und Jugendliche

Bisher liegen noch keine Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab bei 45 ambulanten Patienten mit COVID-19 im Alter von 18 bis 72 Jahren ist linear und dosisproportional über den Bereich von 1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab bis 4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab, wenn sie in Kombination als intravenöse Einzel-Infusion verabreicht werden. Pharmakokinetische Parameter für die einzelnen Antikörper nach einer intravenösen Dosis von 2 400 mg Casirivimab und Imdevimab (1 200 mg pro Antikörper) sind in Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9: Pharmakokinetische Parameter von Casirivimab und Imdevimab bei ambulanten Patienten mit COVID-19

Pharmakokinetische Parameter ^a	Casirivimab 1 200 mg ^b	Imdevimab 1 200 mg ^b
Mittelwert (SD) C _{max} (mg/l)	325 (214)	364 (265)
Mittelwert (SD) AUC ₀₋₂₈ (mg • Tag/l)	3393 (1.887)	3492 (2.916)
Mittelwert (SD) C ₂₈ (mg/l) ^c	68,0 (45,2)	64,9 (53,9)

^a n = 22 für C_{max}; n = 16 und 17 für Casirivimab bzw. Imdevimab AUC₀₋₂₈; n = 17 für C₂₈

^b Es wurde eine Gesamtdosis von 2 400 mg Casirivimab und Imdevimab verabreicht; 1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab im Verhältnis 1:1

^c Beobachtete Konzentration 28 Tage nach der Verabreichung

Der Metabolismus von Casirivimab und Imdevimab wurde nicht charakterisiert. Es wird erwartet, dass sowohl Casirivimab als auch Imdevimab als humane monoklonale IgG1-Antikörper über katabole Wege auf die gleiche Weise wie endogenes IgG in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut werden.

Besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen von Alter, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab sind nicht bekannt. Es wird erwartet, dass das empfohlene Dosierungsschema zu vergleichbaren Serumexpositionen von Casirivimab und Imdevimab bei Patienten führen wird, die 12 Jahre und älter sind und mindestens 40 kg wiegen, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden, da Erwachsene mit ähnlichem Körpergewicht in die Studie R10933-10987-COV-2067 aufgenommen wurden. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Pharmakokinetik der Casirivimab- und Imdevimab-Komponenten beeinflusst, da bei monoklonalen Antikörpern mit einem Molekulargewicht > 50 kDa bekanntlich keine renale Elimination stattfindet. Ebenso ist nicht zu erwarten, dass eine Dialyse die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab beeinflusst.

Ältere Patienten

Es gibt nur begrenzte Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber. Von den 4 567 Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion, die in einer ambulanten klinischen Studie (R10933-10987-COV-2067) randomisiert wurden, waren 14 % 65 Jahre oder älter, und 4 % waren 75 Jahre oder älter. Der Unterschied in der PK von Casirivimab und Imdevimab bei geriatrischen Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten ist unbekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinisch-toxikologische Profil von Casirivimab und Imdevimab wurde in einer Studie zur Toxikologie mit wiederholter Gabe bei Cynomolgus-Affen charakterisiert. Die monoklonalen Antikörper wurden wöchentlich verabreicht, entweder einzeln (50 mg/kg) durch intravenöse Bolusinjektion oder in Kombination (bis zu 150 mg/kg/Antikörper) durch intravenöse oder subkutane Injektion. Einmal wöchentlich verabreichtes Casirivimab, Imdevimab und Casirivimab und Imdevimab wurden in allen Dosierungen gut vertragen, ohne dass während der vierwöchigen Verabreichungsperiode oder zum Zeitpunkt der Nekropsie arzneimittelbedingte oder unerwünschte Wirkungen festgestellt wurden. Eine ex-vivo Studie zur Gewebe-Kreuzreaktivität wurde mit unterschiedlichem Gewebe aus Mensch und aus Cynomolgus-Affen durchgeführt. Weder im untersuchten menschlichen Gewebe noch im Affengewebe kam es zu einer Off-Target-Bindung von

Casirivimab oder Imdevimab. Dies war zu erwarten, da beide monoklonalen Antikörper an ein exogenes Protein binden.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität, Genotoxizität, Reproduktionstoxikologie und Fertilität mit Casirivimab und Imdevimab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 24 Monate

Nach dem Öffnen: Nach dem Öffnen ist das Arzneimittel zu verdünnen und sofort zu infundieren.

Nach der Verdünnung: Die verdünnte Lösung kann bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) oder gekühlt bis zu 36 Stunden zwischen 2°C und 8°C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Casirivimab und Imdevimab wird in klaren Durchstechflaschen aus Glas (Typ 1) in 20 ml oder 6 ml Durchstechflaschen geliefert.

Jeder Karton enthält 2 Durchstechflaschen pro Packung

Eine Durchstechflasche mit 1 332 mg /11,1 ml Casirivimab und eine Durchstechflasche mit 1 332 mg /11,1 ml Imdevimab

oder

eine Durchstechflasche mit 300 mg /2,5 ml Casirivimab und eine Durchstechflasche mit 300 mg /2,5 ml Imdevimab

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Casirivimab und Imdevimab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
Anweisung zur Verdünnung siehe Abschnitt 4.2.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7.0 Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Stand der Information

08. April 2021