

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	77
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	78
4.3.1.3.1.1 Mortalität.....	82
4.3.1.3.1.2 Morbidität.....	87

4.3.1.3.1.3	Lebensqualität.....	107
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit.....	112
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	124
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	133
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	134
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	134
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	134
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	134
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	135
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	135
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	137
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	138
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	138
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	138
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	138
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	139
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	139
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	141
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	141
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	142
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	142
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	142
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	143
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	143
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	143
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	143
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	147
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	162
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	162
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	162
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	162
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	163
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	163
4.6	Referenzliste.....	165
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		172
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		175

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	177
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	178
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	187
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	218
Anhang 4-G : Weitere Analysen	226

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	15
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A	18
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B	20
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	23
Tabelle 4-5: Patient:innenrelevante Endpunkte der Studie COV-2069	33
Tabelle 4-6: Enge Definition, breite Definition, CDC-Definition von COVID-19-Symptomen.....	36
Tabelle 4-7: Darstellung der Anzahl von Zentren und Regionen in der Studie COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021, FAS-A) in den Kategorien „gesamt“, „< 10“ Personen in allen Armen bzw. „≥ 10“ Personen in allen Armen“	48
Tabelle 4-8: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests in der Studie COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021)	50
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A.....	64
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B.....	67
Tabelle 4-18: Datenschnitte innerhalb der Studie COV-2069 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“	82
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A	83
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B.....	85
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Endpunkte zu bestätigter SARS-CoV-2-Infektion“	87
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Endpunkte zu bestätigter SARS-CoV-2-Infektion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A	89
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A	90
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A.....	91
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A.....	92
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B.....	94
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B.....	95
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkte zu Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache	98
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A	100

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A.....	101
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A.....	102
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B.....	103
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B.....	104
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B.....	105
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“	107
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A....	109
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Kohorte B.....	110
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Verträglichkeit“	112
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A	114
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B	118
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A	121
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B	122
Tabelle 4-51: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus Studie COV-2069	125
Tabelle 4-52: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021).....	127
Tabelle 4-53: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau in der Studie COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021).....	131
Tabelle 4-54: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	135
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	136
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	136
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	137
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	139
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	139
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	140
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	140
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	142
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	142
Tabelle 4-66: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus Studie COV-2069 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A und Kohorte B.....	151
Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	162
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R10933-10987-COV-2069.....	187

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 4-2: Prozentuale Anteile der VOC und VOI bezogen auf die Genomsequenzen aus der Stichprobe des RKI, absteigend sortiert nach Anteil. Die Abbildung zeigt auch Varianten, die deeskaliert wurden und damit nicht mehr als VOI gelten. (Stand der Information: 03.03.2022) [44].....	75
Abbildung 4-3: Phylogenetische Beziehung der SARS-CoV-2-Nextstrain-Kladen [45]	76
Abbildung 4-4: Patientenfluss in der Studie COV-2069 (Datenschnitt 11.03.2021).....	216
Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021).....	217

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antibody (Anti-Drug-Antikörper)
AESI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARDS	Akutes Respiratorisches Distress-Syndrom
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
CCOD	Clinical Cut-Off Date
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung)
COVID-19	Coronavirus Disease-2019 (Coronavirus-2019-Erkrankung)
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBLD	Database Lock Date
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAP	Efficacy Assessment Period (Zeitraum der Wirksamkeitsbeurteilung)
ECOD	Enrollment Cut-Off Date
eCRF	Electronic Case Report Form

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EUA	Emergency Use Authorization
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (gute klinische Praxis)
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LPLV	Last Patient Last Visit
LS	Least Squares
MAV	Medically-attended Visit (medizinische Konsultation)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mFAS	Modified Full Analysis Set
Min	Minimum
MMRM	Mixed-effect Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
nAb	Neutralizing Antibody (neutralisierende Antikörper)
n.d.	nicht durchgeführt
NE	Not Evaluable

Abkürzung	Bedeutung
n.i.	nicht interpretierbar
OR	Odds Ratio
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PICO-Schema	Population, Intervention, Comparator (Vergleichstherapie), Outcome (Endpunkt) Schema
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rHR	Reverses Hazard Ratio
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RT-qPCR	Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2)
s.c.	Subkutan
SD	Standard deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (therapiebedingte unerwünschte Ereignisse)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
TWA	Time-Weighted Average (Zeitlich gewichteter Durchschnitt)

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VOC	Variant of Concern (Besorgniserregende Virusvariante)
VOI	Variant of Interest (Unter Beobachtung stehende Virusvariante)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) wird angewendet zur Postexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19, Coronavirus Disease 2019) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Ronapreve® sollte grundsätzlich in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden [1; 2]. Weiterhin sind laut Fachinformation bei der Entscheidung über den Einsatz von Ronapreve® die Erkenntnisse und Informationen über die Aktivität von Ronapreve® gegen besorgniserregende Virusvarianten, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, zu berücksichtigen [3; 4].

Die von SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2) verursachte COVID-19-Erkrankung zeichnet sich durch ihr klinisch sehr variables Bild aus, das von milden bis zu sehr schweren, kritischen Verläufen mit Multiorganversagen und Tod reicht. Die vergleichsweise lange Inkubationszeit, die Möglichkeit der prä- und asymptomatischen Übertragung und das Auftreten, sowie die schnelle weltweite Verbreitung neuer Virusvarianten (Variants of Concern, VOC, und Variants of Interest, VOI), die sich in der Kontagiosität, der Sensitivität der Diagnostik, der Schwere der Erkrankung und/oder der Immunität nach Impfung oder Genesung unterscheiden, machen die Bekämpfung der Pandemie sehr langwierig und schwierig. Trotz der Verfügbarkeit von Impfstoffen gibt es Personen, die durch Vorerkrankungen (z. B. angeborene Immundefizienz) und/oder bestimmte Therapien (z. B. immunsupprimierende oder -modulierende Therapien, antineoplastische Therapien) keinen effektiven Impfschutz aufbauen können bzw. bei denen das Impfansprechen unzureichend ist. Diese Personengruppen gehören auch zu den Risikogruppen für schwere COVID-19-Verläufe mit entsprechend hohem Mortalitätsrisiko bzw. dem Risiko, eine beatmungs- und intensivpflichtige Erkrankung zu erleiden. Im Vergleich zu geimpften/geboosterten Personen sind sie vor diesen Komplikationen einer COVID-19-Erkrankung nicht ausreichend geschützt.

Casirivimab/Imdevimab war die erste Kombination monoklonaler Antikörper, die zur Postexpositionsprophylaxe (PEP) zugelassen wurde. Ihr Einsatz verhindert Infektionen bzw. bei asymptomatischer bereits vorliegender Infektion das Fortschreiten zu einer symptomatischen Erkrankung und damit letztendlich Hospitalisierungen und Todesfälle. Besonders für Patient:innen, die aufgrund bestehender Erkrankungen (z. B. Immundefizienz, maligne hämatologische Erkrankungen) und/oder bestehender Therapien (z. B. mit immunsupprimierender/-modulierender Wirkung) durch Impfungen nicht ausreichend geschützt sind, bieten Casirivimab/Imdevimab eine gute Therapieoption.

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen hat Casirivimab/Imdevimab bei der Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 im Hinblick auf patient:innenrelevante Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „Beobachtendes Abwarten“?

Datenquellen

Die Nutzenbewertung basiert auf der Zulassungsstudie COV-2069. Die Studie COV-2069 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit einer Studiendauer von 225 Tagen. Im vorliegenden Dossier werden Daten der Phase III zu Personen im Alter von ≥ 12 Jahren dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien werden anhand des PICO-Schemas (Population, Intervention, Comparator [Vergleichstherapie], Outcome [Endpunkte]) in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patiente:innen-population	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person	Patient:innen-population abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Casirivimab/Imdevimab nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Casirivimab/Imdevimab muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten	Vergleichstherapie abweichend	Entspricht der vom G-BA benannten ZVT [5].
4	Endpunkte	Mindestens ein patient:innenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Verträglichkeit 	Keine patient:innen-relevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [6] und IQWiG Methodenpapier [7]
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen, Case-Reports	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [8]
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [8]
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	-

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA anhand der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne (SAP) und des Studienberichts (CSR, Clinical Study Report) vorgenommen [8]. Dazu wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika extrahiert und darauf basierend die studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet.

Die vorliegende Studie COV-2069 beinhaltet über 1000 Personen je Behandlungsarm mit über zehn Zentren, die beobachteten Effektschätzer haben weitestgehend einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$), die Ergebnisse innerhalb der Studie sind konsistent und erfüllen somit die Anforderungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Ausmaßkategorie „Beleg“ [7]. Zusätzlich sind alle Anforderungen der Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)-Richtlinie für die Einreichung einer pivotalen Studie erfüllt [9]. Die Studie COV-2069 ist damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

Überblick über die Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens

Die Analysen gliedern sich wie folgt: Es gibt sechs separate Wirksamkeits-Hauptanalysen und sieben Verträglichkeits-Hauptanalysen, deren Ergebnisse ggf. durch ergänzende Analysen (mit Stern* markiert) in ihrer Robustheit bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.2.1 und 4.2.5.4). Die Datenanalyse beruht auf der Kohorte A (negativer RT-qPCR-Test zur Baseline-Visite) und

Kohorte B (positiver RT-qPCR-Test zur Baseline-Visite). Die Kohorte B bildet die Situation einer frühen Infektion bei noch präsymptomatischen Personen ab. Die gesamten Analysen der Kohorte B werden als ergänzende Analysen betrachtet. Der Fokus liegt auf Kohorte A, da eine Postexpositionsprophylaxe im klassischen Sinne die Vermeidung einer Infektion meint. Es wurden drei Datenschnitte durchgeführt (Tabelle 4-18). Für die ersten beiden Datenschnitte lagen die Analysen rechtzeitig vor, um sie vollständig ins Dossier einpflegen zu können. Aufgrund des Informationsgewinns über die Zeit und die zusätzlich eingeschlossenen Personen wird der zweite Datenschnitt vom 01.07.2021 als maßgeblich für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (in den Tabellen **grau** hinterlegt).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Die bisherige Erfahrung zum Infektionsgeschehen in der Pandemie hat gezeigt, dass neue Virusvarianten fortwährend entstehen und sich rasch (weltweit) verbreiten (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1 und Abbildung 4-2). Wenn man die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf die jeweilig vorherrschende Virusvariante beziehen würde, resultierte daraus eine Nutzenbewertung im Lauf der Zeit, die gleichzeitig immer nur eine Momentaufnahme darstellen kann. Um dieser dynamischen Situation Rechnung zu tragen, erscheint eine auf eine Virusvariante (und die respektive Neutralisationsfähigkeit von Casirivimab/Imdevimab) und ihre Behandlung gestützte Betrachtungsweise sinnvoller. Hieraus ergeben sich zwei Fallkonstellationen: 1. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante und 2. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante wie z. B. Omikron nicht (für eine Übersicht der Neutralisationsfähigkeit von Casirivimab/Imdevimab gegenüber den verschiedenen Virusvarianten vgl. Modul 2). Im ersten Fall kann Casirivimab/Imdevimab erfolgreich angewendet werden, während im zweiten Fall Casirivimab/Imdevimab gemäß den Hinweisen in den Therapieempfehlungen der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) bzw. den Hinweisen des Paul-Ehrlich-Instituts und den Hinweisen in der Fachinformation nicht angewendet wird [2-4; 10].

Zusammenfassend ist daher immer von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der Studie COV-2069 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen, während sich die Anzahl der profitierenden Personen im Laufe des Pandemiegeschehens unter Berücksichtigung der vorherrschenden Virusvariante fortlaufend ändert.

Für die Anwendung zur Postexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) zeigten sich konsistent statistisch signifikante und klinisch

relevante Vorteile von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT in den Domänen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

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

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

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen haben Casirivimab/Imdevimab bei der PEP von COVID-19 im Hinblick auf patient:innenrelevante Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht?

Population

Die für die Fragestellung relevante Population umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person.

Intervention

Die Intervention entspricht der zulassungskonformen Dosierung von Casirivimab/Imdevimab und besteht aus einer einzelnen ko-administrierten, intravenös (i.v.) oder subkutan (s.c.) injizierten Dosis Casirivimab/Imdevimab (in einer Dosierung von 1200 mg).

Vergleichstherapie

Die ZVT lautet „Beobachtendes Abwarten“.

Endpunkte

Die Nutzenbewertung wird auf Basis patient:innenrelevanter Endpunkte durchgeführt. Diese finden sich in Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT soll die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patiente:innenpopulation	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person	Patient:innenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Casirivimab/Imdevimab nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Casirivimab/Imdevimab muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten	Vergleichstherapie abweichend	Entspricht der vom G-BA benannten ZVT [5].
4	Endpunkte	Mindestens ein patient:innenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität 	Keine patient:innenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [6] und IQWiG Methodenpapier [7]

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		<ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Verträglichkeit 		
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen, Case-Reports	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [8]
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [8]
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	-
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT, Randomized Controlled Trial) wurde am 15.02.2022 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl konnte auf einen Indikationsblock und einen RCT-Filter verzichtet werden. Die Patient:innenpopulation und das Studiendesign wurden in den Ein-/Ausschlusskriterien definiert (siehe Tabelle 4-4). Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde ebenfalls verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 15.02.2022 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien für die Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde eine Suche zum Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab gemäß den Anforderungen des G-BA durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) [8]. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle, der SAP und des CSR. Dazu wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika extrahiert und darauf basierend die studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet.

A Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient:innen sowie der behandelnden Person
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

B Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der endpunkterhebenden Person
- Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Zusammenfassung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene zu Beginn jedes Endpunktes unter Abschnitt 4.3.1.3.1. Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zusammengefasst.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement vorgegebenen Standards. Auf Basis der Angaben in Studienprotokoll, SAP, CSR inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen werden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie werden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (Tabelle 4-68).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patient:innencharakteristika

Folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika wurden in der Studie COV-2069 zu Studienbeginn erhoben:

- Demografische Charakteristika
 - Alter
 - Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Übergewicht
 - Geschlecht
 - Ethnie/Ethnische Gruppe
 - Geographische Region
 - Haushaltsgröße
 - Infektionsrisiken
 - Anteil der Hochrisiko-Studienteilnehmer:innen (Erfüllung eines der folgenden Kriterien: ≥ 65 Jahre, $\text{BMI} \geq 35$, chronische Nierenerkrankung, Diabetes, immunsuppressive Erkrankung, unter immunsuppressiver Therapie oder ≥ 55 Jahre und kardiovaskuläre Erkrankung oder Hypertonie oder COPD, chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung)
 - Krankengeschichte
 - Art der Interaktion mit dem Indexfall
 - Begleitmedikation
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - Viruslast in Nasopharynx-Abstrichen (nur für Kohorte B)
 - Lokales SARS-CoV-2-Testergebnis
 - Zeit zwischen zentralem quantitativem Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-qPCR, Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)-Test zu Studienbeginn und Verabreichung der Studienmedikation (nur für Kohorte B)
 - Serostatus

Patient:innenrelevante Endpunkte

Die Bewertung der einzelnen Endpunkte basiert auf einer Hauptanalyse und ggf. Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen. Es wurden die Ergebnisse der Einzelstudie COV-2069 bewertet. Um die Ergebnissicherheit der Hauptanalyse zu stützen, werden verschiedene Sensitivitäts-

bzw. ergänzende Analysen durchgeführt. In den Übersichten zu den Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3.1 wird ihre Operationalisierung in den jeweiligen Studien dargestellt und die verwendeten statistischen Analysen werden aufgeführt.

Die Darstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patient:innenrelevanten Endpunkten:

Tabelle 4-5: Patient:innenrelevante Endpunkte der Studie COV-2069

Kohorte A (negativer RT-qPCR zu Studienbeginn)	Kohorte B (positiver RT-qPCR zu Studienbeginn, asymptomatisch)
<i>Mortalität</i>	
Tod durch jegliche Ursache	
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 225	Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 225
<i>Morbidität</i>	
Endpunkte zu bestätigter SARS-CoV-2-Infektion^a	
Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)	-
Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)	-
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)	Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)	Anzahl der Woche mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)	Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)	Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)	Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)	Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)
Endpunkte zu Hospitalisierung und Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache	
Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache	Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache

Kohorte A (negativer RT-qPCR zu Studienbeginn)	Kohorte B (positiver RT-qPCR zu Studienbeginn, asymptomatisch)
Anteil der Personen mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache	Anteil der Personen mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache
Anteil der Personen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19	Anteil der Personen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19
Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19	Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19
Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19	Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19
Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19	Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19	Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19
Verträglichkeit	
Anteil der Personen mit UE	Anteil der Personen mit UE
Anteil der Personen mit UE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	Anteil der Personen mit UE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3	Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3
Anteil der Personen mit UE Grad 3	Anteil der Personen mit UE Grad 3
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3 (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3 (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)
Anteil der Personen mit UE Grad 4	Anteil der Personen mit UE Grad 4
Anteil der Personen mit UE Grad 5	Anteil der Personen mit UE Grad 5
Anteil der Personen mit SUE	Anteil der Personen mit SUE
Anteil der Personen mit SUE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	Anteil der Personen mit SUE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)
Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE	Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE
Anteil der Personen mit AESI	Anteil der Personen mit AESI
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.	

Kohorte A (negativer RT-qPCR zu Studienbeginn)	Kohorte B (positiver RT-qPCR zu Studienbeginn, asymptomatisch)
^a Genauere Erläuterungen der engen, breiten und CDC-Definition befinden sich in Tabelle 4-6.	

Die Begründungen für die Patient:innenrelevanz werden nachfolgend ausgeführt. Neben den Endpunkten für die Hauptanalysen sind weitere Endpunkte für ergänzende Analysen (gekennzeichnet mit *) (siehe Abschnitt 4.2.5.4) aufgeführt.

Mortalität

Kohorte A & B

Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 bzw. bis einschließlich Tag 225*

Bewertung: Todesfälle sind nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patient:innenrelevant [6].

Morbidität

Endpunkte zu bestätigter SARS-CoV-2-Infektion

Kohorte A

- Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)
 - Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)*

Kohorte A & B

- Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)
 - Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)*
 - Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)*
 - Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen RT-qPCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)*
 - Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)*
 - Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen RT-qPCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)*

Bewertung: Für die Beurteilung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion wurden drei verschiedene klinische Definitionen einer COVID-19 genutzt: eine breite Definition, eine enge Definition und eine Definition des Center for Disease Control and Prevention (CDC) (Tabelle 4-6) [11].

Tabelle 4-6: Enge Definition, breite Definition, CDC-Definition von COVID-19-Symptomen

Breite Definition beinhaltet eines der folgenden Symptome:	Enge Definition:	CDC-Definition:
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ODER die folgenden Anzeichen und Symptome: 1. Fiebrigkeit 2. Halsschmerzen 3. Husten 4. Kurzatmigkeit/Atemnot 5. Schüttelfrost 6. Übelkeit 7. Erbrechen 8. Durchfall 9. Kopfschmerzen 10. Rote oder tränende Augen 11. Körperschmerzen wie z. B. Muskelschmerzen oder Gelenkschmerzen 12. Geschmacks-/Geruchsverlust 13. Fatigue 14. Appetitlosigkeit oder schlechte Nahrungsaufnahme 15. Verwirrtheit 16. Schwindel 17. Druck/Engegefühl in der Brust 18. Brustschmerzen 19. Magenschmerzen 20. Hautausschlag 21. Niesen 22. Laufende Nase 23. Sputum/Schleim	Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) PLUS ≥ 1 respiratorisches Symptom: Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit ODER 2 respiratorische Symptome: Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit ODER 1 respiratorisches Symptom PLUS ≥ 2 nicht respiratorische Symptome: Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Bindehautentzündung, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Verlust des Geschmacks- oder Geruchssinns, Fatigue oder allgemeines Unwohlsein)	Mindestens 2 der folgenden Symptome: Fieber (gemessen oder subjektiv), Schüttelfrost, Muskelstarre, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall, Fatigue, verstopfte oder laufende Nase ODER eines der folgenden Symptome: Husten, Kurzatmigkeit, Atemschwierigkeiten, neue Geruchsstörung, neue Geschmacksstörung ODER schwere respiratorische Erkrankung mit mindestens einem der folgenden Parameter: klinischer oder radiologischer Nachweis von Pneumonie oder ARDS.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Gewertet wurden auftretende Symptome im Zusammenhang mit einem positiven RT-qPCR-Test (Zentrallabor) innerhalb von 14 Tagen während des Zeitraums der Wirksamkeitsbeurteilung (EAP, Efficacy Assessment Period), da sich COVID-19-Symptome innerhalb von zwei Wochen manifestieren können. Dies macht das Durchbrechen von Infektionsketten herausfordernd; speziell auch im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen oder bei Ausbrüchen in Pflegeheimen. Da sich COVID-19 durch vielfältige, z. T. unspezifische Symptome äußern kann und die „breite Definition“ das größte Spektrum möglicher Symptome abbildet, wurden die Endpunkte zu den „symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen (breite Definition)“ als

Hauptanalysen genutzt. Die Endpunkte, welche die anderen Symptom-Definitionen nutzen, wurden zusätzlich ergänzend dargestellt.

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann asymptomatisch verlaufen oder eine COVID-19-Erkrankung auslösen. Die Erkrankung weist verschiedene Manifestationen auf und reicht von einer milden Erkrankung des oberen Respirationstraktes bis hin zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit akutem respiratorischem Versagen, Sepsis, Multiorganversagen und Tod. Die allgemeinen Symptome von COVID-19 sind eher unspezifisch und ähneln denen vieler anderer respiratorischer Infekte. Die Symptome umfassen Fieber, Fatigue, trockenen Husten, Störungen des Geruchs- und/oder Geschmacksinns, Kopfschmerzen, Schnupfen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kurzatmigkeit und Halsschmerzen. Als Komplikationen von COVID-19 wurden Pneumonien, die in ein beatmungspflichtiges Akutes Respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS) fortschreiten können [12], Thromboembolien, kardiovaskuläre Erkrankungen [13], akutes Nierenversagen [14], Hyperinflammationssyndrom, in dessen Folge es zum Multiorganversagen kommen kann, Ko-Infektionen und neurologische Erkrankungen, wie SARS-CoV-2 assoziierte Enzephalopathien und Schlaganfälle [15], beschrieben [16; 17]. Darüber hinaus werden gerade bei milden bis moderaten Verläufen Langzeitfolgen einer COVID-19-Erkrankung beobachtet, die als Long-COVID bezeichnet werden. Patient:innen weisen hierbei noch über Monate nach akuter Erkrankung langfristige Symptome in unterschiedlichen Organsystemen und Schweregraden auf, darunter Fatigue, Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen und Gedächtnisstörungen [18]. Personen mit hohem Alter (ab ca. 50–60 Jahren), mit bestimmten Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-erkrankungen, chronischen Nieren- und Lebererkrankungen und chronische Lungenerkrankungen, Immunsuppression oder -defizienz, Krebs, Trisomie-21, Adipositas), Männer, Schwangere und Raucher:innen haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Zudem sind trotz der in Deutschland zur Verfügung stehender Impfstoffe, bestimmte Personengruppen aufgrund von sehr hohem Alter oder Grunderkrankungen, die mit einer fehlenden oder stark verminderten Impfantwort einhergehen, nicht vor einer schweren COVID-19-Erkrankung geschützt.

Eine Vermeidung einer SARS-CoV-2-Übertragung und eine Vermeidung einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung mit weiteren potenziellen Komplikationen ist daher das wichtigste therapeutische Ziel einer Postexpositionsprophylaxe und patient:innenrelevant.

Endpunkte zu Hospitalisierung und Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache

- Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache
 - Anteil der Personen mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache*

- Anteil der Personen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19*
- Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch in aufgrund von COVID-19*
- Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19*

Bewertung: Patient:innen mit einem positivem SARS-CoV-2-Test sollen sich zunächst gemäß der Empfehlungen des Robert Koch-Instituts (RKI) regelmäßig auf das Auftreten von Symptomen (bei bisher asymptomatischen Patient:innen) hin überwachen bzw. in einem Symptomtagebuch ihre Symptome kontrollieren (symptomatische Patient:innen). Wenn Symptome im Verlauf schwerwiegender werden (z. B. Auftreten von Atemnot, hohes Fieber) sollen Patient:innen ärztlichen Kontakt aufsuchen, den Notruf alarmieren oder sich in die Notaufnahme begeben [19; 20]. Die Behandlung in der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung erfolgen vor allem aufgrund einer ausgeprägten respiratorischen Symptomatik mit Atemnot. Gemäß dem RKI werden in Deutschland in etwa ein Zehntel der registrierten COVID-19-Fälle hospitalisiert [21]. Bei etwa einem Drittel der hospitalisierten Patient:innen in Deutschland wurde aufgrund des weiteren Fortschreitens der COVID-19 eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich [22]. Neben der Komplikation einer beatmungspflichtigen Pneumonie können bei Patient:innen, die aufgrund einer COVID-19 hospitalisiert werden, weitere Komplikationen (z. B. Thromboembolien, kardiovaskuläre Erkrankungen, akutes Nierenversagen und Hyperinflammationssyndrom) auftreten. Insgesamt ist somit eine Hospitalisierung mit einem hohen Risiko zu versterben assoziiert [21].

Der Arztkontakt in Form eines Notfallambulanz- oder eines Notaufnahmebesuches geht somit mit schwerwiegenderen Symptomen einer COVID-19 einher, die nicht mehr ohne ärztliche Betreuung in häuslicher Isolation sicher behandelt werden können. Im Rahmen einer Postexpositionsprophylaxe stellt die Verhinderung einer Infektion bzw. die Verhinderung der Erkrankung und damit auch schwerwiegenderer Symptome, die ärztlich behandelt werden müssen, ein wichtiges Therapieziel dar. Ebenso ist die Verhinderung eines weiteren Fortschreitens hin zu einer schweren oder sogar kritischen COVID-19-Erkrankung, die eine Hospitalisierung erfordert, ein wichtiges Therapieziel.

Die Zusammensetzung der Komponenten Hospitalisierung und Notaufnahmebesuch ist patient:innenrelevant. Die Endpunkte zu Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 und Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 sind patient:innenrelevant, da diese in engem Bezug zur Häufigkeit von schwerwiegenden Komplikationen und schwereren Erkrankungsverläufen sowie der daraus resultierenden Lebensqualität gemäß AM-NutzenV stehen [6].

- Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19

Bewertung: Gemäß dem RKI werden in Deutschland in etwa ein Zehntel der registrierten COVID-19-Fälle hospitalisiert und bei etwa einem Drittel der hospitalisierten Patient:innen in Deutschland wurde aufgrund des weiteren Fortschreitens der COVID-19 eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich [21; 22]. Die mittlere Gesamtdauer (Median) des Krankenhausaufenthaltes bzw. des Aufenthaltes auf einer Intensivstation eines/r COVID-19-Patient:in wird in einer Analyse zur ersten COVID-19-Welle in Deutschland mit jeweils 9 Tagen angegeben, wobei sich die Länge der Hospitalisierungsdauer mit der Schwere der Erkrankung (bis auf Verstorbene) verlängerte [23]. In einer Analyse über 10000 Patient:innen wird die mittlere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus mit 14,3 Tagen über alle Patient:innen hinweg, mit 12,0 Tagen für die Gruppe der nicht beatmeten Patient:innen und mit 25,2 Tagen für die Gruppe der beatmeten Patient:innen angegeben [21]. Eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder sogar die Aufnahme auf eine Intensivstation geht mit einem schweren oder kritischen Krankheitsverlauf einer COVID-19 und Komplikationen der Erkrankung, wie bspw. eine beatmungspflichtige Pneumonie, Thromboembolien, kardiovaskuläre Erkrankungen, akutem Nierenversagen und Hyperinflammationssyndrom, einher. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bzw. Aufenthaltes auf der Intensivstation spiegelt ebenfalls die Schwere der Erkrankung wider und ist somit patient:innenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kohorte A & B

- Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19

Bewertung: Die Erhebung der „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ erfolgte bei den Studienteilnehmer:innen ab einem positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test bis zu dem Zeitpunkt, an dem zwei RT-qPCR-Tests negativ oder COVID-19-bedingte Symptome abgeklungen waren (je nachdem, was länger dauerte) oder bis zum Ende der Studie. Die Fehlzeiten sind definiert als die Anzahl der Tage, an denen aufgrund einer COVID-19 tägliche Verpflichtungen versäumt wurden, einschließlich Arbeit (erwerbstätige Erwachsene) oder Schule (Schüler:innen), Tagesbetreuung oder familiäre Verpflichtungen/Verantwortlichkeiten (Kinderbetreuung oder Betreuung älterer Menschen). Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann asymptomatisch verlaufen oder eine COVID-19-Erkrankung auslösen. Die Symptome einer COVID-19 können für die Patient:innen sehr belastend sein und die Ausübung der täglichen Verpflichtungen beeinflussen. Die Erhebung über die „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ stellt somit für Patient:innen mit COVID-19 einen therapiesensitiven Aspekt der Lebensqualität dar. Die Lebensqualität ist nach AM-NutzenV patient:innenrelevant [6].

Der Endpunkt „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ wurde der Lebensqualität zugeordnet, da die Lebensqualität ein multidimensionales Konstrukt mit Bezug auf Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit aus

Sicht der Patient:innen (und/oder Beobachter:innen) ist. Grundlegende Dimensionen betreffen die 5 Komponenten: körperliche (z. B. Beschwerden), emotionale (z. B. Stimmung), mentale (z. B. Konzentration), soziale (z. B. Kontakte) und alltagsfunktionale (z. B. Berufstätigkeit). Da man aber die Abwesenheit nicht wie einen Fragebogen validieren muss, gibt es auch keine Angaben zu Validität.

Verträglichkeit

Kohorte A & B

- Anteil der Personen mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Anteil der Personen mit UE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)*
- Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3 , UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5
- Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3 (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)*
- Anteil der Personen mit schwerwiegenden UE (SUE)
- Anteil der Personen mit SUE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)*
- Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE
- Anteil der Personen mit unerwünschtem Ereignis von speziellem Interesse (AESI, Adverse Events of Special Interest)*

Bewertung: Unerwünschte Ereignisse sind für den Betroffenen direkt erfahrbar und sind nach AM-NutzenV patientenrelevant [6].

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zur Variable „Behandlungsarm“ auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren „Alter“ und „Region“ bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl zu Studienbeginn in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Als Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung innerhalb eines Zentrums waren laut Protokoll und SAP die Variablen „Alter“ und „Testergebnis eines lokalen diagnostischen Assays für SARS-CoV-2“ geplant. Die Zuteilung zu den Kohorten, auf denen auch die Datenanalyse beruht, erfolgte auf der Grundlage des zentralen Testergebnisses der SARS-CoV-2-RT-qPCR: Kohorte A oder Kohorte A1 (negativer RT-qPCR-Test zur Baseline-Visite) und Kohorte B (positiver RT-qPCR-Test zur Baseline-Visite). Da ein potenziell unterschiedlicher Behandlungseffekt zwischen den Ländern bestehen kann, wurde die Variable „Region“ als Stratifizierungsfaktor für die Analyse aufgenommen. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl

wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen [7].

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (RR, relatives Risiko; OR, Odds Ratio; ARR, absolute Risikoreduktion) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt [7]. Diese Effektmaße wurden modellbasiert z. B. unter Anwendung eines Log-Binomial-Modells ermittelt. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben, das 95 %-KI wird nach der Farrington-Manning-Methode bestimmt. Fisher's exakter Test und das dazugehörige KI wird verwendet, falls weniger als fünf Ereignisse in einem der beiden Therapiearmen vorliegen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS® und der Prozedur PROC FREQ durchgeführt.

In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier [7; 24] wurde beim Auftreten von Nullzellen der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohligkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert [24]. Dies wurde nur durchgeführt, wenn mindestens zehn Ereignisse in dem Studienarm ohne Nullzelle aufgetreten sind.

Analyse stetiger Endpunkte

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität werden Differenzen der Least-Squares-Mittelwerte (LS-Mean) als Effektmaß berechnet. Diese basieren auf einem Analysis of Covariance (ANCOVA)-Modell mit den Kovariablen „Behandlungsarm“, „Alter“ und „Region“. Zur Bewertung der klinischen Relevanz des beobachteten Mittelwertunterschieds werden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG [7; 24] empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach den verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. Time-to-Event, TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet (siehe Anhang 4-G).

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Subgruppenkategorien wie „Missing“ oder „Unknown“ wurden für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen. Die Effektschätzer in den Subgruppenkategorien wurden in SAS® berechnet, indem die Subgruppen mit einem BY Statement in das jeweilige Modell

ergänzt wurden. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und den Prozeduren PROC GENMOD mit log Link-Funktion durchgeführt.

Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patient:innenzahl vorhanden sein. Daher wurden Subgruppen und entsprechend Tests auf Interaktion nur dann in den kombinatorischen Überlegungen berücksichtigt, wenn die Subgruppenkategorien über alle Studienarme hinweg jeweils mindestens zehn Patient:innen umfassen und jeweils mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine relevante Studie im jeweiligen Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird deshalb auf die Darstellung und Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse in der Studie COV-2069 der Kohorte A wurden Sensitivitäts- bzw. ergänzende Analysen durchgeführt. Nachfolgend werden die Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen für die patient:innenrelevanten Endpunkte beschrieben. Die Operationalisierung wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. Die gesamten Analysen der Kohorte B werden als ergänzende Analysen betrachtet, da eine Postexpositionsprophylaxe im klassischen Sinne die Vermeidung einer Infektion meint und damit der Fokus auf Kohorte A liegt. Die Analysen der Kohorte B werden unterstützend

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

dargestellt, da sie die Situation einer frühen Infektion bei noch präsymptomatischen Personen abbilden.

Ergänzende Analysen für Kohorte A sind:

- „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 225“ als ergänzende Analyse zum Endpunkt „Tod durch jegliche Ursache zum Tag 29“
- „Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“ als ergänzende Analyse zum Endpunkt „Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“
- Folgende Endpunkte gelten als ergänzende Analysen zum Endpunkt „Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2 Infektion (breite Definition)“:
 - Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)
 - Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)
 - Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen RT-qPCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)
 - Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)
 - Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen RT-qPCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)
- Folgende Endpunkte gelten als ergänzende Analysen zum Endpunkt „Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“:
 - Anteil der Personen mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache
 - Anteil der Personen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19
 - Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch in aufgrund von COVID-19
 - Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19

Um dafür Rechnung zu tragen, dass bestimmten Ereignissen eine Infektion vorausgeht, wird für diese Endpunkte der Kohorte A (zu Studienbeginn SARS-CoV-2-RT-qPCR negativ) der Domänen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich jeweils eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die ausschließlich auf den Personen mit einer RT-qPCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion basiert. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen befinden sich ohne Subgruppenanalysen in Anhang 4-G.

Für die Endpunkte „Anteil Personen mit UE“, „Anteil Personen mit UE Grad ≥ 3 “ sowie „Anteil Personen mit SUE“ wird ergänzend eine Analyse ausgenommen krankheitsbedingter Ereignisse durchgeführt. Zudem wird der Endpunkt „Anteil der Personen mit AESI“ als ergänzende Analyse betrachtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nach klinischem Studienprotokoll und SAP vorgesehene Subgruppen werden im Rahmen der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe dazu Tabelle 4-68).

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen dargestellt, bezogen auf patient:innenrelevante Endpunkte der Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die Hauptanalysen beziehen sich auf die Full Analysis Set (FAS)-A-Population bzw. Safety Analysis Set (SAF)-A-Population für die Verträglichkeitsendpunkte, die komplette Studiendauer und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte (näher spezifiziert in Abschnitt 4.3.1.2.1). Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit wurden für die Gesamtraten UE, UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 , Grade 3, 4 und 5, SUE, sowie Behandlungsabbruch aufgrund UE durchgeführt.

Das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wird im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

- 1) Untersuchte Subgruppen mit Rationale für deren Auswahl
- 2) Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten, Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen
- 3) Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die signifikante Interaktionstests liefern (konsistenter Effekt)

Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffekts von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patient:innenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verträglichkeit erläutert. Als Subgruppenmerkmale wurden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifizierungsfaktoren (hier: „Alter“ und „Testergebnis eines lokalen diagnostischen Assays für SARS-CoV-2“) berücksichtigt sowie alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demografische und krankheitsspezifische Patient:innencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach Sozialgesetzbuch (SGB) V relevanten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“ und „geographische Region“ auf mögliche Effektmodifikationen untersucht. Die Subgruppe „Krankheitsschwere“ wird nicht explizit untersucht, da der Aspekt der Krankheitsschwere durch das klinische Studienpaket von Casirivimab/Imdevimab abgedeckt wurden. Studie COV-2069 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Casirivimab/Imdevimab in der Postexpositionsprophylaxe. Weitere RCTs untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Casirivimab/Imdevimab in anderen Patient:innenkollektiven. Die Studie COV-2067 schloss Patient:innen mit einer milden und moderaten COVID-19 ein, die alle zu Studienbeginn ohne Sauerstoffbedarf ambulant betreut

werden konnten. Die Studie COV-2066 untersuchte hospitalisierte Patient:innen mit schwerer und kritischer COVID-19-Erkrankung.

Folgende Subgruppen waren in der Studie COV-2069 präspezifiziert (a priori definierte Subgruppen):

- Geschlecht
- Alter (Stratifizierungsfaktor für Randomisierung und Analyse)
- Geographische Region (Stratifizierungsfaktor für Analyse)
- BMI
- Anzahl der Studienteilnehmer:innen in Kohorte B innerhalb eines Haushalts
- Haushaltsgröße
- Risikofaktor
- Ethnie
- Ethnische Gruppe
- Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen
- Testergebnis eines lokalen diagnostischen Assays für SARS-CoV-2 (Stratifizierungsfaktor für Randomisierung)

Weiterhin wird in diesem Nutzendossier zur Studie COV-2069 untersucht:

- Serostatus

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte werden nachfolgend ausgeführt.

SGB V-Subgruppen

Geschlecht

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wird vom G-BA in der Dossievorlage (Modul 4) gefordert. Bei der Subgruppe Geschlecht wurde zwischen „männlich“ und „weiblich“ unterschieden.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter sind die Trennpunkte „12–17 Jahre“, „18–49 Jahre“ und „≥ 50 Jahre“ von Interesse.

Geographische Region (anstelle von Zentrumseffekten)

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Personen hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet [25]. Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Personen pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein Pooling von Zentren

präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten [25]. Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geographische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „Land“ bzw. „geographische Region“ hingegen ist nicht nur in der International Conference on Harmonization (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind.

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Personenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Auf der Ebene „Region“ hat ein größerer Anteil der Einheiten mehr als zehn Personen pro Behandlungsarm. Ein Pooling auf der Ebene „Zentrum“ ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrumseffekten aufgrund der hohen Zentrenzahl mit jeweils wenigen Personen aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (siehe Tabelle 4-7). Die Studie COV-2069 wurde in den USA und Ex-USA (Rumänien und Republik Moldau) durchgeführt. Somit wurde im vorliegenden Ergebnisbericht ein Pooling auf der Ebene „Region“ durchgeführt, da diese Einteilung nach medizinischen Überlegungen homogene Kategorien im Hinblick auf die Behandlungseffekte bereitstellt und so der Einfluss gegebenenfalls unterschiedlicher Versorgungssituationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-7: Darstellung der Anzahl von Zentren und Regionen in der Studie COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021, FAS-A) in den Kategorien „gesamt“, „< 10“ Personen in allen Armen bzw. „≥ 10“ Personen in allen Armen“

Kategorie	Zentren			Regionen		
	n	%	% randomisierte Personen	n	%	% randomisierte Personen
Gesamt	106	100	100	2	100	100
< 10	78	73,6	21,3	0	0	0
≥ 10	28	26,4	78,7	2	100	100

Weitere Subgruppen

BMI

Übergewicht ist einer der Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf und damit relevant für den Krankheitsverlauf. Für die Subgruppenanalyse nach BMI ist der präspezifizierte Trennpunkt „< 30“, „≥ 30“.

Anzahl der Studienteilnehmer:innen in Kohorte B innerhalb eines Haushalts

Für die Subgruppe Anzahl der Studienteilnehmer:innen in Kohorte B innerhalb eines Haushalts war der präspezifizierte Trennpunkt „0“ oder „≥ 1“.

Haushaltsgröße

Der präspezifizierte Trennpunkt für die Subgruppe Haushaltsgröße war „2“ und „> 2“.

Risikofaktor

Ein schwererer COVID-19-Verlauf ist mit dem Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren assoziiert [21; 26-28]. Damit wird das Vorhandensein von Risikofaktoren als relevant für den Verlauf der Erkrankung eingeschätzt. Personen mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren wurden in der Studie COV-2069 dieser Subgruppe zugeordnet: ≥ 65 Jahre alt, BMI ≥ 35 , chronische Nierenerkrankung, Diabetes, immunsuppressive Erkrankung, immunsuppressive Behandlung, ≥ 55 Jahre alt und Herz-Kreislauf-Erkrankung, Bluthochdruck oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Der präspezifizierte Trennpunkt zur Unterscheidung war „ja“, „nein“.

Ethnie und Ethnische Gruppe

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist die ethnische Zugehörigkeit bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Gruppen aufgrund von Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können [29; 30]. Auch unterscheiden sich ethnische Gruppen im Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Diät oder auch Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten. Für die Subgruppenanalyse nach ethnischer Zugehörigkeit wird auf Basis in der Studie COV-2069 präspezifizierte Kategorisierung folgende Einteilung gewählt: Für Ethnie „kaukasisch“, „schwarz oder afroamerikanisch“, „andere“ und „unbekannt/nicht berichtet“ und für ethnische Gruppe „hispanisch oder lateinamerikanisch“, „nicht hispanisch oder lateinamerikanisch“ und „unbekannt/nicht berichtet“.

Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen

Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen haben aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit ein hohes Expositionsrisiko gegenüber Infektionserregern, wie z. B. SARS-CoV-2. Zudem stellen Infektionen von Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen eine außerordentliche Herausforderung im Hinblick auf Vermeidung nosokomialer Infektionen oder großer Ausbrüche, Schutz insbesondere von Risikogruppen wie Personen mit höherem Alter oder mit Grunderkrankungen und Aufrechterhaltung kritischer Infrastruktur dar. Damit wird die Subgruppe „Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen“ als relevant eingeschätzt und untersucht. Der Trennpunkt zur Unterscheidung wurde mit „ja“, „nein“ festgelegt.

Testergebnis eines lokalen diagnostischen Assays für SARS-CoV-2

Das Testergebnis eines lokalen diagnostischen Assays für SARS-CoV-2 war als Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung und die Zuteilung zur Behandlungsgruppe definiert. Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „positiv“, „negativ“, „nicht verfügbar“.

Serostatus

Im Laufe einer Infektion mit SARS-CoV-2 werden Antikörper gegen das Virus gebildet; es findet eine Serokonversion statt. Diese Antikörper spielen bei der Elimination des Virus eine Rolle. Damit wird der Serostatus als relevant für den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung

eingeschätzt. Der präspezifizierte Trennpunkt zur Unterscheidung ist „positiv“, „negativ“ oder „anderer/unklar“. Die Subgruppenkategorie „anderer/unklar“ enthält Personen, bei denen der Serostatus weder positiv noch negativ (z. B. grenzwertiges Ergebnis) oder unbekannt ist. Diese Subgruppenkategorie wurde für den Interaktionstest ausgeschlossen.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

In diesem Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle patient:innenrelevanten Endpunkte dargestellt werden. In die Betrachtung fließen die von Roche als patient:innenrelevant erachteten Endpunkte ein. Über diese Endpunkte und deren Relevanz entscheidet letztendlich der G-BA am Ende des Verfahrens.

Es erfolgt die inhaltliche Prüfung auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte (der signifikanten Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg) und bezüglich der medizinisch-biologischen Relevanz (Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten). Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests in der Studie COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021)

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglich- keit	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	1	4	1	7	13
Anzahl der Subgruppen	12	12	12	3	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	12	48	12	21	93
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	0	15	12	6	33
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	0	0,75	0,6	0,3	1,65
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
^a Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als zehn Personen beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als zehn Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren.					

Damit ergeben sich insgesamt 33 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$ mit $(\alpha = 0,05$ [zweiseitig] und $k =$ Anzahl

der Vergleiche) einem Niveau von mehr als 81,6 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung ca. 80 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffekts über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Personen oder Ereignissen sein.

Auf Basis der Daten werden nur Subgruppenergebnisse mit überzufällig häufigen Interaktionen dargestellt. Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen mit überzufällig häufig signifikanten Interaktionstests

Neben der statistischen Signifikanz muss eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird. Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten überzufällig häufigen Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begründet werden. Jedoch lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potenziellen“ Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da kein indirekter Vergleich durchgeführt wird, wird auf die Darstellung und die Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
COV-2069	ja	ja	abgeschlossen	8 Monate (29 Tage EAP + 197 Tage Follow-up) Datenschnitt: 11.03.2021 01.07.2021 04.10.2021	<ul style="list-style-type: none"> • Eine einzelne ko-administrierte, s.c.-injizierte Dosis Casirivimab/Imdevimab 1200 mg • Eine einzelne s.c.-injizierte Dosis Placebo
COV-20145	ja	ja	abgeschlossen	169 Tage Datenschnitt: 08.02.2021	<ul style="list-style-type: none"> • Eine einzelne ko-administrierte, i.v.-injizierte Dosis Casirivimab/Imdevimab i.v. 2400 mg 1200 mg 600 mg • Eine einzelne i.v.-injizierte Dosis Placebo • Eine einzelne ko-administrierte, s.c.-injizierte Dosis Casirivimab/Imdevimab: 1200 mg 600 mg • Eine einzelne s.c.-injizierte Dosis Placebo
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.02.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
COV-20145	<p>Ein Großteil der Studienpopulation der Studie COV-20145 waren COVID-19-Patient:innen mit niedrigem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. Nur ein kleiner Teil der Patient:innen – jeweils weniger als zehn Patient:innen pro Arm – wies zu Studienbeginn einen positiven RT-qPCR-Test auf und war asymptomatisch.</p> <p>Neun (7,9 %) Patient:innen wurden mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab s.c. bzw. sieben (6,0 %) Patient:innen mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab i.v. behandelt. Diese wurden mit fünf (8,6 %) Placebo s.c. bzw. drei (5,3 %) Placebo i.v.-Patient:innen verglichen.</p> <p>Selbst für die Gesamtpopulation der Studie COV-20145 wurde im CSR der Schluss gezogen, dass für Erkenntnisse in den medizinischen Konsultationen die Ereigniszahlen zu gering waren (1200 mg Casirivimab/Imdevimab s.c.: 1; 1200 mg Casirivimab/Imdevimab i.v.: 3; Placebo s.c.: 0; Placebo i.v.: 1). In der Gesamtstudie sind bis zum Cut-Off Datum 08.02.2021 keine Todesfälle aufgetreten [31].</p> <p>Aus diesen Gründen wurde auf eine Berücksichtigung verzichtet.</p>

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

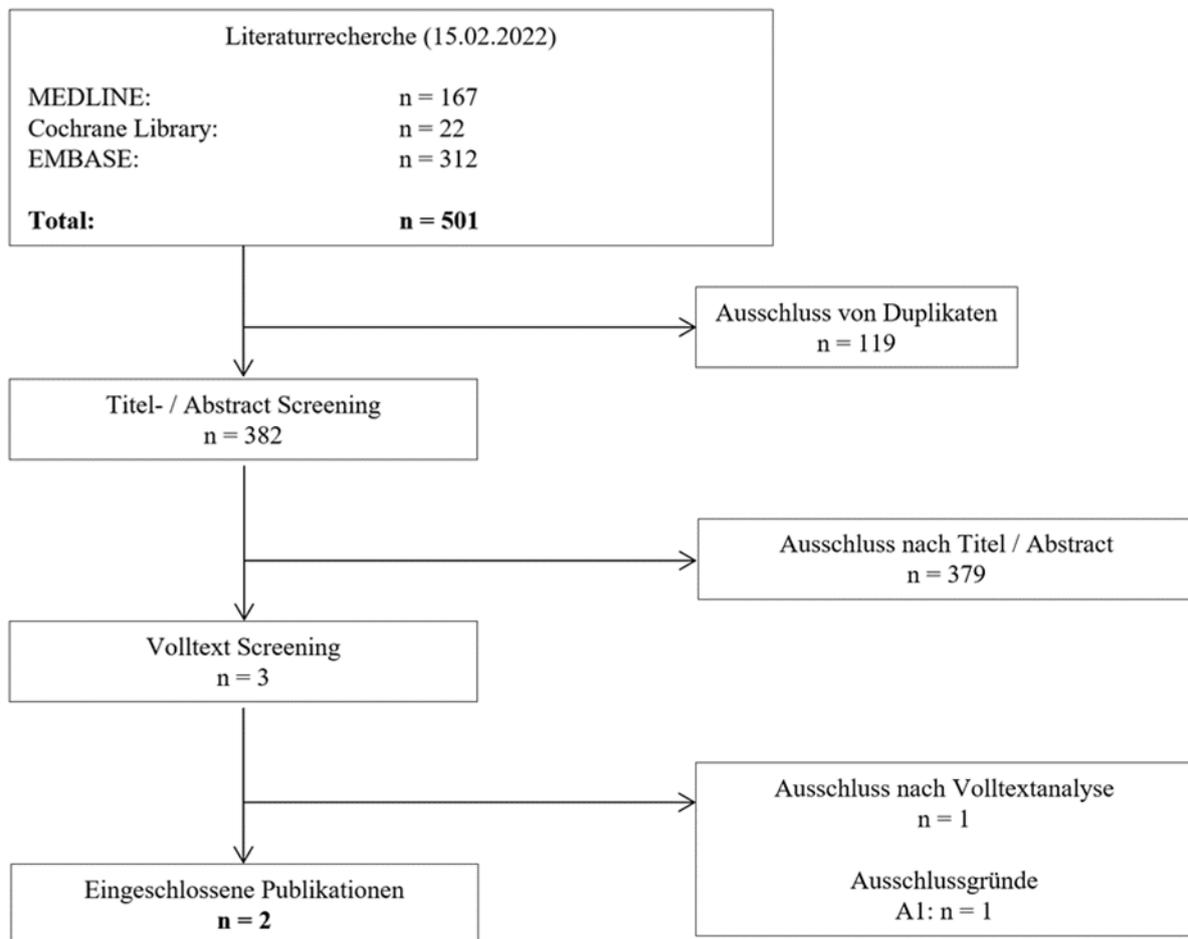


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 501 Treffer. Nach Ausschluss von 119 Duplikaten wurden die verbleibenden 382 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 379 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden drei Publikationen im Volltext gesichtet. Davon wurde letztlich eine Publikation mit dem Ausschlussgrund A1 ausgeschlossen und zwei Publikationen wurden eingeschlossen. Die zwei Publikationen beziehen sich auf die Studie COV-2069:

- O'Brien, M. P., Forleo-Neto, E., Musser, B. J., Isa, F., Chan, K. C., Sarkar, N., Bar, K. J., Barnabas, R. V., Barouch, D. H., Cohen, M. S., Hurt, C. B., Burwen, D. R., Marovich, M. A., Hou, P., Heirman, I., Davis, J. D., Turner, K. C., Ramesh, D., Mahmood, A.,

Hooper, A. T., Hamilton, J. D., Kim, Y., Purcell, L. A., Baum, A., Kyratsous, C. A., Krainson, J., Perez-Perez, R., Mohseni, R., Kowal, B., DiCioccio, A. T., Stahl, N., Lipsich, L., Braunstein, N., Herman, G., Yancopoulos, G. D. & Weinreich, D. M. 2021. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *The New England journal of medicine*, 385, 1184-95. [32]

- O'Brien, M. P., Forleo-Neto, E., Sarkar, N., Isa, F., Hou, P., Chan, K. C., Musser, B. J., Bar, K. J., Barnabas, R. V., Barouch, D. H., Cohen, M. S., Hurt, C. B., Burwen, D. R., Marovich, M. A., Brown, E. R., Heirman, I., Davis, J. D., Turner, K. C., Ramesh, D., Mahmood, A., Hooper, A. T., Hamilton, J. D., Kim, Y., Purcell, L. A., Baum, A., Kyratsous, C. A., Krainson, J., Perez-Perez, R., Mohseni, R., Kowal, B., DiCioccio, A. T., Geba, G. P., Stahl, N., Lipsich, L., Braunstein, N., Herman, G., Yancopoulos, G. D. & Weinreich, D. M. 2022. Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 327, 432-41. [33]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
COV-2069	ClinicalTrials.gov [34] EU-CTR [35] ICTRP [36-38]	ja	ja	abgeschlossen

^a Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.02.2022.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend	Es wurden keine relevanten Studien/Quellen identifiziert.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
^a Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.02.2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
COV-2069	ja	ja	nein	ja [39-41]	ja [34-38]	ja [32; 33]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COV-2069	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase III	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person	Casirivimab/ Imdevimab (1200 mg) & Placebo FAS-A: 1174/1143 SAF-A: 1439/1428 FAS-B: 165/171 SAF-B: 165/170	<p>Behandlung: Die Personen erhielten eine einzelne ko-administrierte, s.c.-injizierte Dosis Casirivimab/ Imdevimab (in einer Dosierung von 1200 mg) oder eine einzelne s.c.- injizierte Dosis Placebo. Die EAP umfasste Tag 1 bis Tag 29.</p> <p>Follow-up: An die Behandlung schloss sich eine 197-tägige Nachbeobachtung an (Tag 30–225)</p> <p>Datenschnitte: 11.03.2021 Hauptanalyse (First Step Analysis) 01.07.2021 Sensitivitätsanalyse</p>	Die Studie wurde an 112 Zentren in den USA (110), Republik Moldau (1) und Rumänien (1) durchgeführt. 07/2020–10/2021	<p>Primärer Endpunkt: Anteil der Personen mit einer SARS- CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)</p> <p>Weitere Endpunkte^{a, b}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 • Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) • Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache • Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19 • Anzahl der Tage mit versäumten täglichen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				(Anforderung der FDA) 04.10.2021 Finale Analyse (Second step analysis)	Verpflichtungen aufgrund von COVID-19 Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit UE • Anteil der Personen mit UE ≥ Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 • Anteil der Personen mit SUE • Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE 	
<p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>^a Eine vollständige Übersicht der Endpunkte befindet sich in Tabelle 4-5.</p> <p>^b Für Kohorte B werden alle Endpunkte nur ergänzend dargestellt.</p>						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Casirivimab/Imdevimab 1200 mg	Placebo
COV-2069	Eine einzelne ko-administrierte, s.c.-injizierte Dosis von 1200 mg Casirivimab/Imdevimab	Eine einzelne s.c.-injizierte Dosis Placebo

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Casirivimab/Imdevimab N = 1174	Placebo N = 1143
Datenschnitt 01.07.2021		
Demografische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
n	1174	1143
MW (SD)	41,87 (15,88)	42,11 (15,57)
Median	42,0	43,0
Min; Max	12,0; 87,0	12,0; 92,0
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
n	1174	1143
12–17	52 (4,4)	47 (4,1)
18–49	711 (60,6)	692 (60,5)
≥ 50	411 (35,0)	404 (35,3)
Größe (cm)		
n	1171	1136
MW (SD)	168,37 (10,58)	168,47 (10,19)
Median	167,6	167,6
Min; Max	71,5; 200,7	125,0; 201,0
Gewicht (kg)		
n	1170	1137
MW (SD)	81,33 (19,45)	81,85 (19,90)
Median	79,1	79,4
Min; Max	32,7; 180,3	35,5; 164,2
Body-Mass-Index (kg/m²)		
n	1170	1136
MW (SD)	28,83 (10,49)	28,80 (6,39)
Median	27,9	27,7
Min; Max	15,1; 320,8	14,1; 63,7

Studie COV-2069	Casirivimab/Imdevimab N = 1174	Placebo N = 1143
Datenschnitt 01.07.2021		
Übergewicht, n (%)		
n	1170	1136
BMI < 30	752 (64,1)	736 (64,4)
BMI ≥ 30	418 (35,6)	400 (35,0)
Fehlend	4 (0,3)	7 (0,6)
Geschlecht, n (%)		
n	1174	1143
Männlich	539 (45,9)	555 (48,6)
Weiblich	635 (54,1)	588 (51,4)
Ethnie, n (%)		
n	1174	1143
Kaukasisch	990 (84,3)	962 (84,2)
Schwarz oder afroamerikanisch	128 (10,9)	123 (10,8)
Asiatisch	33 (2,8)	29 (2,5)
Amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	3 (0,3)	5 (0,4)
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	2 (0,2)	2 (0,2)
Andere	18 (1,5)	22 (1,9)
Ethnische Gruppe, n (%)		
n	1174	1143
Hispanisch oder Latino	558 (47,5)	566 (49,5)
Nicht Hispanisch oder Latino	612 (52,1)	570 (49,9)
Unbekannt oder nicht berichtet	4 (0,3)	7 (0,6)
Geographische Region, n (%)		
n	1174	1143
USA	1087 (92,6)	1061 (92,8)
Ex-USA	87 (7,4)	82 (7,2)
Studienteilnehmer:innen in Kohorte B, n (%)		
n	1174	1143
0	1123 (95,7)	1110 (97,1)
≥ 1	51 (4,3)	33 (2,9)

Studie COV-2069	Casirivimab/Imdevimab N = 1174	Placebo N = 1143
Datenschnitt 01.07.2021		
Haushaltsgröße, n (%)		
n	1174	1143
2	446 (38,0)	413 (36,1)
> 2	728 (62,0)	729 (63,8)
Anderer/unklar	0 (0,0)	1 (0,1)
Risikofaktor, n (%)		
n	1174	1143
Ja	315 (26,8)	307 (26,9)
Nein	859 (73,2)	836 (73,1)
Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen, n (%)		
n	1174	1143
Ja	103 (8,8)	117 (10,2)
Nein	1062 (90,5)	1013 (88,6)
Unbekannt oder nicht berichtet	9 (0,8)	13 (1,1)
Lokales SARS-CoV-2 Testergebnis zu Studienbeginn^a, n (%)		
n	1174	1143
Positiv	15 (1,3)	14 (1,2)
Negativ	1016 (86,5)	992 (86,8)
Nicht verfügbar	143 (12,2)	137 (12,0)
Serostatus^b, n (%)		
n	1174	1143
Seropositiv	276 (23,5)	251 (22,0)
Seronegativ	841 (71,6)	842 (73,7)
Anderer/unklar	57 (4,9)	50 (4,4)
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		
^a Die Einteilung in die Kohorten geschah auf Basis der zentralen RT-qPCR-Analyse.		
^b Der Serostatus von Patient:innen wird als negativ gewertet, wenn alle verfügbaren Tests negativ sind, als positiv, wenn jeglicher anti-SARS-CoV-2 Antikörpertest (z. B. anti-SARS-CoV-2 IgA oder IgG) positiv ist, und als andere/unklar, wenn der Serostatus weder positiv noch negativ (z. B. grenzwertiges Ergebnis) oder unbekannt ist.		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B

Studie COV-2069	Casirivimab/Imdevimab N = 165	Placebo N = 171
Datenschnitt 01.07.2021		
Demografische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
n	165	171
MW (SD)	39,33 (17,75)	41,77 (18,08)
Median	39,0	41,0
Min; Max	12,0; 87,0	12,0; 87,0
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
n	165	171
12–17	23 (13,9)	20 (11,7)
18–49	87 (52,7)	91 (53,2)
≥ 50	55 (33,3)	60 (35,1)
Größe (cm)		
n	165	167
MW (SD)	169,25 (11,18)	167,97 (10,26)
Median	170,0	167,6
Min; Max	123,0; 201,2	121,9; 195,6
Gewicht (kg)		
n	164	166
MW (SD)	82,81 (21,74)	78,76 (19,50)
Median	82,2	75,7
Min; Max	41,3; 145,1	33,1; 144,2
Body-Mass-Index (kg/m²)		
n	164	166
MW (SD)	28,74 (6,39)	27,84 (6,38)
Median	28,2	27,1
Min; Max	16,9; 51,2	17,9; 47,5
Übergewicht, n (%)		
n	165	171
BMI < 30	98 (59,4)	118 (69,0)
BMI ≥ 30	66 (40,0)	48 (28,1)
Unbekannt oder nicht berichtet	1 (0,6)	5 (2,9)

Studie COV-2069	Casirivimab/Imdevimab N = 165	Placebo N = 171
Datenschnitt 01.07.2021		
Geschlecht, n (%)		
n	165	171
Männlich	85 (51,5)	76 (44,4)
Weiblich	80 (48,5)	95 (55,6)
Ethnie, n (%)		
n	165	171
Kaukasisch	139 (84,2)	147 (86,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	9 (5,5)	11 (6,4)
Asiatisch	11 (6,7)	8 (4,7)
Amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,6)	1 (0,6)
Andere	5 (3,0)	4 (2,3)
Ethnische Gruppe, n (%)		
n	165	171
Hispanisch oder Latino	69 (41,8)	66 (38,6)
Nicht Hispanisch oder Latino	95 (57,6)	103 (60,2)
Unbekannt oder nicht berichtet	1 (0,6)	2 (1,2)
Geographische Region, n (%)		
n	165	171
USA	147 (89,1)	151 (88,3)
Ex-USA	18 (10,9)	20 (11,7)
Haushaltsgröße, n (%)		
n	165	171
2	66 (40,0)	75 (43,9)
> 2	99 (60,0)	96 (56,1)
Risikofaktor, n (%)		
n	165	171
Ja	45 (27,3)	54 (31,6)
Nein	120 (72,7)	117 (68,4)
Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen, n (%)		
n	163	170
Ja	9 (5,5)	10 (5,8)
Nein	154 (93,3)	160 (93,6)
Unbekannt oder nicht berichtet	2 (1,2)	1 (0,6)

Studie COV-2069	Casirivimab/Imdevimab N = 165	Placebo N = 171
Datenschnitt 01.07.2021		
Lokales SARS-CoV-2 Testergebnis zu Studienbeginn^a, n (%)		
n	165	171
Positiv	95 (57,6)	90 (52,6)
Negativ	47 (28,5)	54 (31,6)
Nicht verfügbar	23 (13,9)	27 (15,8)
Zeit zwischen zentralem RT-qPCR-Test zu Studienbeginn und Verabreichung der Studienmedikation		
n	159	163
-1	158 (95,8)	162 (94,7)
0	1 (0,6)	1 (0,6)
Fehlend	6 (3,6)	8 (4,7)
Serostatus^b, n (%)		
n	165	171
Seropositiv	49 (29,7)	43 (25,1)
Seronegativ	108 (65,5)	114 (66,7)
Anderer/unklar	8 (4,8)	14 (8,2)
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		
^a Die Einteilung in die Kohorten geschah auf Basis der zentralen RT-qPCR-Analyse.		
^b Der Serostatus von Patient:innen wird als negativ gewertet, wenn alle verfügbaren Tests negativ sind, als positiv, wenn jeglicher anti-SARS-CoV-2 Antikörpertest (z. B. anti-SARS-CoV-2 IgA oder IgG) positiv ist, und als andere/unklar, wenn der Serostatus weder positiv noch negativ (z. B. grenzwertiges Ergebnis) oder unbekannt ist.		

In der Studie COV-2069 wurde die Interaktion mit dem Indexfall zu Studienbeginn dokumentiert. Basierend auf den Interviews mit den Studienteilnehmer:innen waren die Interaktionen mit ihrem Indexfall zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Rund 30 % in beiden Behandlungsgruppen teilten sich zu Studienbeginn mit dem Indexfall ein Schlafzimmer und ungefähr 95 % teilten sich einen Gemeinschaftsraum. Etwa die Hälfte der Teilnehmer:innen beider Behandlungsgruppen lebte in einem Haushalt, in dem niemand zu Hause eine Maske trug (vgl. Anhang 4-G) [40].

Gemäß Studienprotokoll durften während der Studie COV-2069 grundsätzlich alle Medikamente eingenommen werden, die medizinisch indiziert waren. Nicht erlaubt war eine Begleitmedikation zur Prophylaxe einer SARS-CoV-2-Infektion während der EAP, sowie in der Follow-Up-Phase. Zu den nicht-erlaubten Begleitmedikamenten zählten z. B. weitere COVID-19-Arzneimittel bzw. COVID-19-Vakzine in der klinischen Prüfung, zugelassene oder in der klinischen Prüfung befindliche Antikörper gegen SARS-CoV-2 (u. a. Rekonvaleszentenplasma oder monoklonale Antikörper), (Hydroxy-) Chloroquin, Remdesivir

oder andere Anti-SARS-Agenzien. Eine Impfung mit einem zugelassenen COVID-19-Impfstoff war hingegen in der Follow-Up-Phase der Studie COV-2069 erlaubt.

Bei klinischer Ausprägung einer COVID-19, d. h. sobald Symptome auftraten, durfte gemäß lokalem Standard nach Ermessen des Prüfarztes therapiert werden. Die während der gesamten Studiendauer verabreichte Begleitmedikation wurde im elektronischen Datenerfassungsbogen (eCRF, Electronic Case Report Form) erfasst und befindet sich in Anhang 4-G.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie COV-2069 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Sie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Casirivimab/Imdevimab als PEP zur Vermeidung von Infektionen mit SARS-CoV-2 gegenüber Placebo. Die Studie schloss Erwachsene und Jugendliche ein, die im eigenen Haushalt Kontakt zu einer SARS-CoV-2-infizierten Person (= Indexfall) hatten, die an COVID-19 erkrankt war (symptomatische SARS-CoV-2-Infektion). Es konnten Personen eingeschlossen werden, die zur Baseline-Visite per zentral durchgeführtem RT-qPCR-Test positiv oder negativ auf SARS-CoV-2 getestet wurden, im selben Haushalt mit dem Indexfall lebten, keine COVID-19-Symptome aufwiesen und vor der Screening-Visite bislang nie positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden waren. Der Einschluss musste zudem innerhalb von 96 Stunden nach Probenentnahme für den diagnostischen Test des Indexfalls erfolgen.

Es wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in die Studie aufgenommen. Die Randomisierung auf Casirivimab/Imdevimab oder Placebo erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 stratifiziert nach Zentrum, Testergebnis des lokalen diagnostischen Tests auf SARS-CoV-2 und Altersgruppen (≥ 12 bis < 18 Jahre, ≥ 18 bis < 50 Jahre oder ≥ 50 Jahre). Die Zuteilung zu den Kohorten, auf denen auch die Datenanalyse beruht, erfolgte auf der Grundlage des zentralen Testergebnisses der SARS-CoV-2-RT-qPCR: Kohorte A (negativer RT-qPCR-Test zur Baseline-Visite) und Kohorte B (positiver RT-qPCR-Test zur Baseline-Visite). Die Studienteilnehmer:innen erhielten zur Baseline-Visite einmalig eine Dosis der Studienmedikation Casirivimab/Imdevimab (1200 mg, s.c.) oder Placebo.

Untersuchungen zur Wirksamkeit u. a. durch regelmäßige Nasopharynxabstriche zur Testung auf SARS-CoV-2 und zur Sicherheit erfolgten innerhalb der EAP von Tag 1 bis Tag 29; dem schloss sich eine siebenmonatige Follow-Up-Phase an.

Datenschnitte

Tabelle 4-18 gibt eine Übersicht über die erstellten Datenschnitte. Es waren zwei Datenschnitte geplant, wobei ein weiterer von der Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde.

Beim ersten Datenschnitt (First Step Analysis) vom 11.03.2021 befanden sich 1046 (Casirivimab/Imdevimab) bzw. 1021 (Placebo) Personen in der FAS-A und 155 (Casirivimab/Imdevimab) bzw. 156 (Placebo) Personen in der FAS-B.

Der zweite Datenschnitt vom 01.07.2021 wurde von der FDA gefordert und umfasste 1174 (Casirivimab/Imdevimab) bzw. 1143 (Placebo) Personen in der FAS-A und 165 (Casirivimab/Imdevimab) bzw. 171 (Placebo) Personen in der FAS-B. Er wird im dazugehörigen CSR als Sensitivitätsanalyse zu den Ergebnissen aus dem ersten Datenschnitt angesehen.

Aufgrund des Informationsgewinns über die Zeit und die zusätzlich eingeschlossenen Personen wird der zweite Datenschnitt vom 01.07.2021 als maßgeblich für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (zu diesem Zeitpunkt haben über 99 % der Personen die EAP abgeschlossen). Am 04.10.2021 erfolgte die finale Analyse (Second Step Analysis) zu einem dritten Datenschnitt. Es wurden keine weiteren Personen eingeschlossen, der Datenschnitt umfasste ebenfalls 1174 (Casirivimab/Imdevimab) bzw. 1143 (Placebo) Personen in der FAS-A und 165 (Casirivimab/Imdevimab) bzw. 171 (Placebo) Personen in der FAS-B.

Da der Datenzugang verspätet erfolgt, werden die Ergebnisse des dritten Datenschnitts vom 04.10.2021 mit der Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Es werden keine maßgeblichen Änderungen in den Ergebnissen sowie in der Ableitung des Zusatznutzens erwartet. Der Erkenntnisgewinn des dritten Datenschnitts liegt vor allem im erhöhten Anteil an Personen, die das Follow-up nach der EAP durchlaufen haben. Dies erlaubt eine genauere Betrachtung des Effektes in der Präexposition prophylaxe, da Infektionen nach dem ersten Monat nicht mehr durch den Indexpatienten stattfinden. Die Präexposition prophylaxe ist nicht Teil dieser Nutzenbewertung.

Wie im SAP beschrieben, wurden 554 Teilnehmer:innen, die zwischen dem Beginn der Studie und dem 16.10.2020 in die Kohorte A randomisiert wurden, in das Administrative Assessment einbezogen, bei der es sich um eine erste deskriptive Analyse zur Bewertung der Studienannahmen handelte. Diese Teilnehmer wurden von der primären Wirksamkeitsanalyse für Kohorte A ausgeschlossen, aber in der Sicherheitsanalyse als Teil der SAF-A mit einbezogen.

Tabelle 4-18: Datenschnitte innerhalb der Studie COV-2069 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt (CCOD ^a)	ECOD ^b DBLD ^c	N (Casirivimab/ Imdevimab & Placebo)	Rationale (SAP/CSR)	Vorab geplant	Von Zulassungs- behörden gefordert	Referenz Zulassungs- dokument
11.03.2021	28.01.2021 30.03.2021	FAS-A: 1046/1021 SAF-A: 1311/1306 FAS-B: 155/156 SAF-B: 155/156	Hauptanalyse (First Step Analysis)	Ja	Ja	CSR [39]
01.07.2021	01.07.2021 09.09.2021	FAS-A: 1174/1143 SAF-A: 1439/1428 FAS-B: 165/171 SAF-B: 165/170	Sensitivitäts- analyse	Nein	Ja	CSR [40]
04.10.2021 (LPLV ^d)	01.07.2021 04.11.2021	FAS-A: 1174/1143 SAF-A: 1439/1428 FAS-B: 165/171 SAF-B: 165/170	Finale Analyse (Second Step Analysis)	Ja	Ja	CSR [41]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. ^a Clinical Cut-Off Date ^b Enrollment Cut-Off Date ^c Database Lock Date ^d Last Patient Last Visit						

Administrative Assessment

Da die zu Studienbeginn getroffenen Annahmen zur Fallzahlplanung auf COVID-19-Infektionsraten durch Haushaltskontakte basierten, deren Bandbreite in der Literatur sehr variabel war, wurde in der Studie COV-2069 eine geplante, deskriptive Analyse durchgeführt, um die Annahmen für die Fallzahlplanung zu überprüfen (Administrative Assessment). Diese deskriptive Analyse basierte auf den ersten 554 Personen, die in Kohorte A eingeschlossen wurden. Es erfolgte keine formale (statistische) Hypothesentestung. Der Studienstatistiker sowie das Analyseteam wurden für diese Analyse entblindet. Alle Studienteilnehmer:innen sowie behandelnden Personen blieben verblindet. Die Personen der Administrative Assessment sind nicht Teil der Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und werden nur ergänzend in einem Administrative Assessment Report im Anhang 4-G dargestellt; sie sind jedoch Teil der Population für die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte und werden somit im Rahmen der Verträglichkeit in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt. Zusätzlich wurde eine verblindete Analyse mit 25 % der eingeschlossenen Personen (inkl. der Studienteilnehmer:innen aus der deskriptiven Analyse) durchgeführt, um die in der Studienplanung angenommene Seropositivitätsrate von 10 % zu überprüfen. Diese verblindete Analyse zeigte, dass die

Seropositivitätsrate mit 30 % in Kohorte A deutlich höher als erwartet war [42]. Beide Analysen führten dazu, dass die Stichprobengröße auf etwa 3500 Erwachsene und Jugendliche erhöht wurde.

Analysepopulationen

FAS-A-Population (Kohorte A)

Die Studienpopulation umfasst alle in die Kohorte A der Studie COV-2069 randomisierten Personen ab 12 Jahren, die zu Studienbeginn einen negativen SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test (gemäß zentraler Testung) hatten und seropositiv oder seronegativ waren, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht (FAS-A, Full Analysis Set der Kohorte A). Dies waren 1174 Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm mit 1200 mg, s.c. und 1143 Personen im Placebo-Arm. Die Datenanalyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Personen wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

FAS-B-Population (Kohorte B)

Die Studienpopulation umfasst alle in die Kohorte B der Studie COV-2069 randomisierten Personen ab 12 Jahren, die zu Studienbeginn einen positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test (gemäß zentraler Testung) hatten und seropositiv oder seronegativ waren, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht (mFAS-B). Dies waren 165 Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm mit 1200 mg, s.c. und 171 Personen im Placebo-Arm. Die Datenanalyse erfolgte ebenfalls nach dem ITT-Prinzip.

SAF-Population der Kohorte A

Die Sicherheitspopulation der Kohorte A (SAF-A) umfasste alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dies waren 1439 Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm mit 1200 mg, s.c. und 1428 Personen im Placebo-Arm. Die Personen wurden unabhängig von der Randomisierung entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert („as treated“).

SAF-Population der Kohorte B

Die Sicherheitspopulation der Kohorte B (SAF-B) umfasste alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dies waren 165 Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm mit 1200 mg, s.c. und 170 Personen im Placebo-Arm. Die Datenanalyse erfolgte ebenfalls nach dem „as treated“-Prinzip.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse der COV-2069 auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Patient:innencharakteristika der Studienpopulation im Anwendungsgebiet und der für eine SARS-CoV-2-Infektion suszeptiblen deutschen Bevölkerung gegeben.

SARS-CoV-2 kann gleichermaßen alle Altersgruppen infizieren. Zudem sind nach aktuellem Stand Frauen und Männer etwa gleich häufig von einer SARS-CoV-2-Infektion betroffen, auch wenn Männer häufiger von einem schweren Verlauf mit einhergehendem erhöhtem Mortalitätsrisiko betroffen sind. Diese Verteilung wird auch für Deutschland in den Situations- und Wochenberichten zum Infektionsgeschehen des RKI bestätigt [43]. Die Studienpopulation der Studie COV-2069 deckt mit einer breiten Altersspanne von 12 bis > 80 Jahre hinreichend alle Altersgruppen ab, umfasst sowohl weibliche als auch männliche Personen und schloss mit über 80 % ausreichend Personen mit kaukasischer Abstammung ein. Daher ist die Studienpopulation der Studie COV-2069 gut vergleichbar mit dem Kollektiv im deutschen Versorgungskontext und es ist von einer generellen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext unter Berücksichtigung der aktuell vorherrschenden Virusvarianten

Es erscheint zunächst plausibel, dass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unter Beachtung der jeweiligen vorherrschenden Virusvariante betrachtet werden müsste. Das Infektionsgeschehen zeigte jedoch, dass innerhalb kürzester Zeit Varianten vorherrschend wurden und auch wieder von anderen Virusvarianten verdrängt wurden (vgl. Abbildung 4-2).

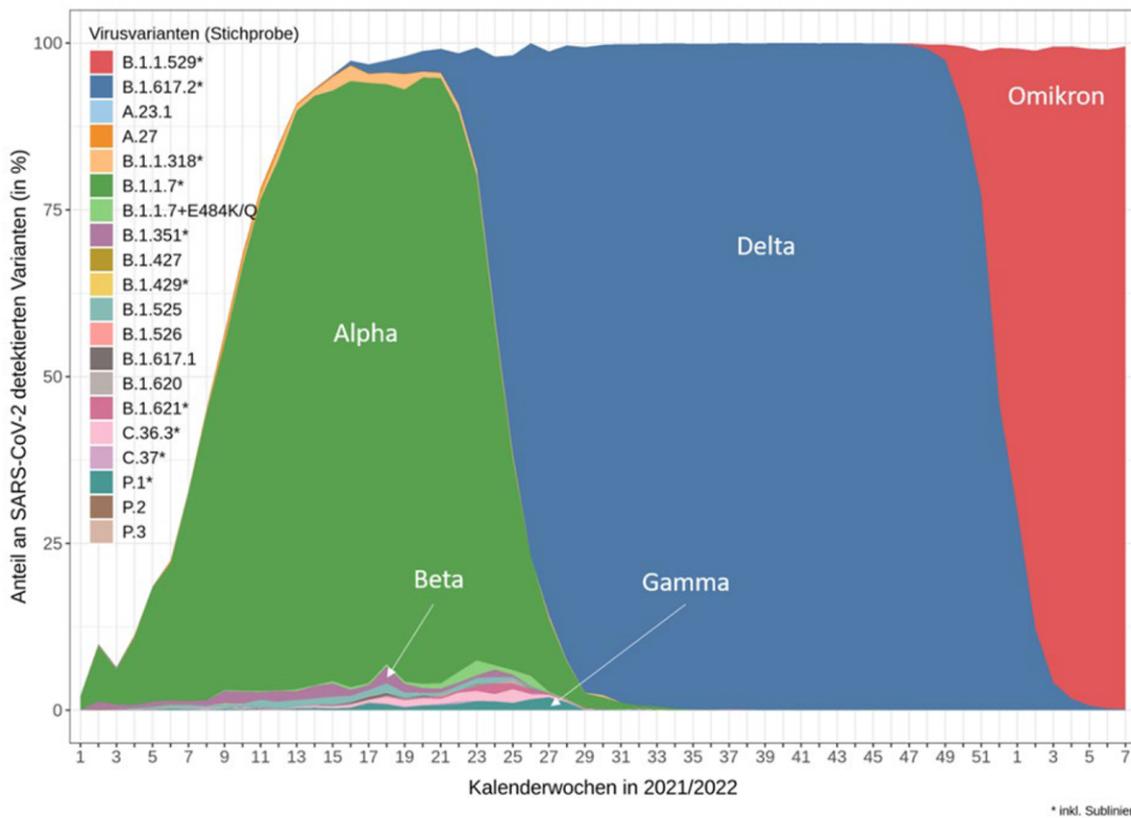


Abbildung 4-2: Prozentuale Anteile der VOC und VOI bezogen auf die Genomsequenzen aus der Stichprobe des RKI, absteigend sortiert nach Anteil. Die Abbildung zeigt auch Varianten, die deeskaliert wurden und damit nicht mehr als VOI gelten. (Stand der Information: 03.03.2022) [44]

Bislang scheinen sich die besorgniserregenden Virusvarianten (VOC) Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omikron unabhängig voneinander entwickelt zu haben. Die Deltavariante ist somit nicht aus Alpha, Beta oder Gamma entstanden. Ebenso ist Omikron keine Weiterentwicklung von Delta, sondern unabhängig von dieser entstanden [45].

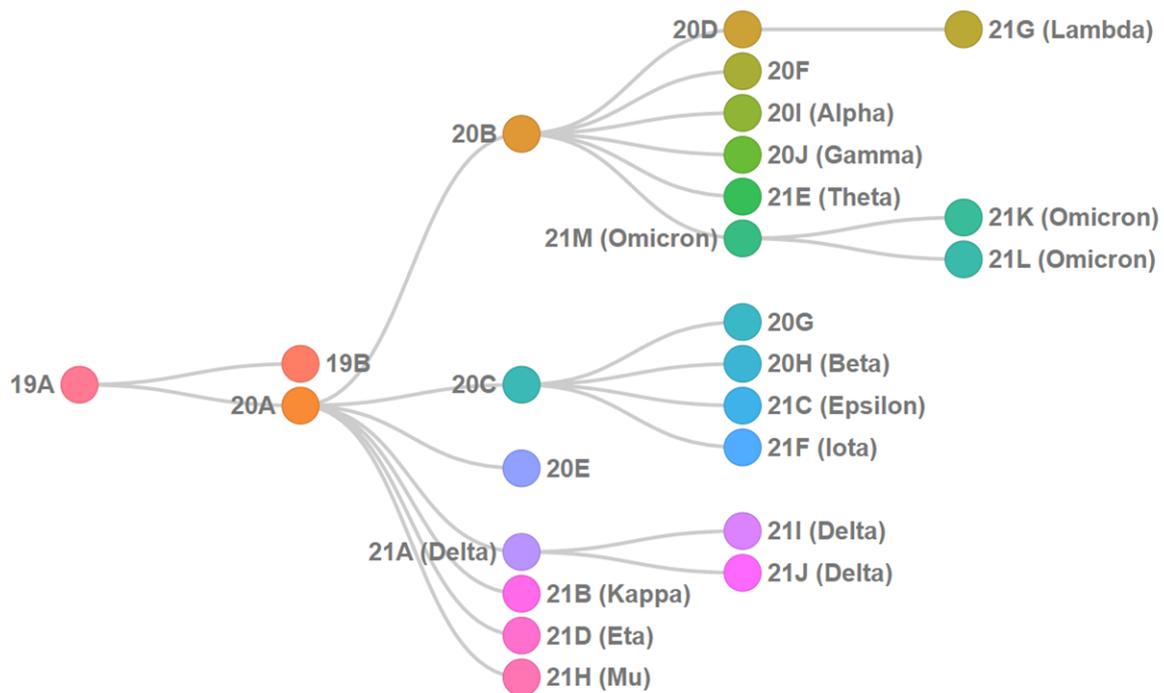


Abbildung 4-3: Phylogenetische Beziehung der SARS-CoV-2-Nextstrain-Kladen [45]

Aus der bisherigen Entwicklung von SARS-CoV-2 ist somit eher nicht davon auszugehen, dass die nächste vorherrschende VOC oder unter Beobachtung stehende Varianten aus den derzeit zirkulierenden Omikron-Viren hervorgeht, sondern sich, wie bei den anderen VOC, bereits irgendwo aus einer älteren Vorfahrenlinie entwickelt hat oder noch entwickeln wird (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2).

Wenn man die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf die jeweilig vorherrschende Virusvariante beziehen würde, resultierte daraus eine Nutzenbewertung im Lauf der Zeit, die gleichzeitig immer nur eine Momentaufnahme darstellen kann. Um dieser dynamischen Situation Rechnung zu tragen, erscheint eine auf eine Virusvariante (und die respektive Neutralisationsfähigkeit von Casirivimab/Imdevimab) und ihre Behandlung gestützte Betrachtungsweise sinnvoller.

Hieraus ergeben sich zwei Fallkonstellationen: 1. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante und 2. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante wie z. B. Omikron nicht (für eine Übersicht der Neutralisationsfähigkeit von Casirivimab/Imdevimab gegenüber den verschiedenen Virusvarianten vgl. Modul 2). Im ersten Fall kann Casirivimab/Imdevimab erfolgreich angewendet werden, während im zweiten Fall Casirivimab/Imdevimab gemäß den Hinweisen in den Therapieempfehlungen der Fachgruppe-COVRIIN bzw. den Hinweisen des Paul-Ehrlich-Instituts und den Hinweisen in der Fachinformation nicht angewendet wird [2-4; 10].

Zusammenfassend ist daher immer von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der Studie COV-2069 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen, während sich die Anzahl der profitierenden Personen im Laufe des Pandemiegeschehens unter Berücksichtigung der vorherrschenden Virusvariante fortlaufend ändert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
COV-2069	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Studie COV-2069 wurde unter Verwendung eines Interactive Web Response Systems (IWRS) durchgeführt. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Die behandelnden Personen und Studienteilnehmer:innen waren bis zum Ende der Studie verblindet. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie COV-2069 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				Lebensqualität	Verträglichkeit
	Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)	Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)	Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache	Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19	Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19	Anteil der Personen mit UE Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3 , UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 Anteil der Personen mit SUE Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE
COV-2069	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Überblick über die Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens

Die Analysen gliedern sich wie folgt: Es gibt sechs separate Wirksamkeits-Hauptanalysen und sieben Verträglichkeits-Hauptanalysen, deren Ergebnisse ggf. durch ergänzende Analysen (mit Stern* markiert) in ihrer Robustheit bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.2.1 und 4.2.5.4). Weiterhin werden die gesamten Analysen der Kohorte B als ergänzende Analysen betrachtet, da eine Postexpositionsprophylaxe im klassischen Sinne die Vermeidung einer Infektion meint und damit der Fokus auf Kohorte A liegt. Die Analysen der Kohorte B werden unterstützend dargestellt, da sie die Situation einer frühen Infektion bei noch präsymptomatischen Personen abbilden. Es wurden drei Datenschnitte durchgeführt (Tabelle 4-18). Für die ersten beiden Datenschnitte lagen die Analysen rechtzeitig vor, um sie vollständig ins Dossier einpflegen zu können. Aufgrund des Informationsgewinns über die Zeit und die zusätzlich eingeschlossenen Personen wird der zweite Datenschnitt vom 01.07.2021 als maßgeblich für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (in den Tabellen grau hinterlegt).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in

einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“

Studie	Operationalisierung
COV-2069	<p>Als Operationalisierung wurde „Tod durch jegliche Ursache“ gewählt, um alle Todesfälle ohne Ausschluss aufgrund von vermuteten Kausalitäten in die Analyse einzubeziehen.</p> <p>Analysen*</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <p>Es wird der Anteil an Patient:innen mit „Tod durch jegliche Ursache“ von der Randomisierung bis einschließlich Tag 29 berichtet.</p> <p><i>Ergänzende Analyse</i></p> <p>Es wird der Anteil an Patient:innen mit „Tod durch jegliche Ursache“ von der Randomisierung bis einschließlich Tag 225 berichtet</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung von „Tod durch jegliche Ursache“ erfolgte durchgehend von der Randomisierung bis zum Studienende an Tag 225.</p>
* Die Angaben zur Operationalisierung gelten für die jeweils in der Kohorte A und der Kohorte B vorliegenden Analysen. Alle Analysen der Kohorte B werden ergänzend dargestellt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COV-2069	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ lag in der Studie COV-2069 eine Verblindung der endpunkterhebenden Person vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
Datenschnitt 11.03.2021					
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/1046 (0,0)	0/1021 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 225					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	2/1046 (0,2)	1/1021 (0,1)	1,95 [0,18; 21,50] 1,0000	1,96 [0,18; 21,53]	0,09 [-0,23; 0,42]
Datenschnitt 01.07.2021					
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/1174 (0,0)	0/1143 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 225					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	3/1174 (0,3)	1/1143 (0,1)	2,92 [0,30; 28,04] 0,6248	2,93 [0,31; 28,12]	0,17 [-0,17; 0,50]

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
<p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. ^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. ^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.</p>					

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
Datenschnitt 11.03.2021					
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/155 (0,0)	0/156 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 225					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/155 (0,0)	0/156 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Datenschnitt 01.07.2021					
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/165 (0,0)	0/171 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 225					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/165 (0,0)	0/171 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. ^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. ^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					

Beschreibung der Ergebnisse für „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“

Todesfälle traten in der Kohorte A und in der Kohorte B bis einschließlich Tag 29 weder im Casirivimab/Imdevimab noch im Placebo-Arm auf.

Kohorte A

Bis Tag 225 verstarben in der Kohorte A 3/1174 (0,3 %) Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm im Vergleich zu 1/1143 (0,1 %) Personen unter Placebo. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,6248$).

Kohorte B

Todesfälle traten in der Kohorte B bis einschließlich Tag 225 weder im Casirivimab/Imdevimab noch im Placebo-Arm auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkte zu bestätigter SARS-CoV-2-Infektion

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Endpunkte zu bestätigter SARS-CoV-2-Infektion“

Studie	Operationalisierung						
COV-2069	<p>Eine Vermeidung einer SARS-CoV-2-Übertragung und eine Vermeidung einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung mit weiteren potenziellen Komplikationen ist das wichtigste therapeutische Ziel einer Postexpositionsprophylaxe.</p> <p>Analysen*</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) • Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) • Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition) • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition) • Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition) • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition) <p>Eine SARS-CoV-2-Infektion ist definiert als ein positiver, zentral-bestimmter RT-qPCR-Test innerhalb der EAP.</p> <p>Eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion ist definiert als positiver, zentral-bestimmter RT-qPCR-Test in Verbindung mit dem Auftreten von COVID-19-Symptomen innerhalb von ± 14 Tagen von einem positiven Testergebnis während der EAP (das Testergebnis muss innerhalb der EAP sein, die Symptome können auch außerhalb der EAP sein, solange sie im Zeitfenster ± 14 Tage auftreten; bei Kohorte B kann der Test zu Baseline sein, aber auch ein weiterer positiver Test innerhalb der EAP).</p> <p>Es wurden drei verschiedene Definitionen für COVID-19-Symptome genutzt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Breite Definition beinhaltet eines der folgenden Symptome:</th> <th>Enge Definition:</th> <th>CDC-Definition:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ODER die folgenden Anzeichen und Symptome: 1. Fiebrigkeit 2. Halsschmerzen 3. Husten 4. Kurzatmigkeit/Atemnot 5. Schüttelfrost 6. Übelkeit 7. Erbrechen 8. Durchfall </td> <td> Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) PLUS ≥ 1 respiratorisches Symptom: Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit ODER 2 respiratorische Symptome: Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit ODER </td> <td> Mindestens 2 der folgenden Symptome: Fieber (gemessen oder subjektiv), Schüttelfrost, Muskelstarre, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall, Fatigue, verstopfte oder laufende Nase </td> </tr> </tbody> </table>	Breite Definition beinhaltet eines der folgenden Symptome:	Enge Definition:	CDC-Definition:	Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ODER die folgenden Anzeichen und Symptome: 1. Fiebrigkeit 2. Halsschmerzen 3. Husten 4. Kurzatmigkeit/Atemnot 5. Schüttelfrost 6. Übelkeit 7. Erbrechen 8. Durchfall	Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) PLUS ≥ 1 respiratorisches Symptom: Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit ODER 2 respiratorische Symptome: Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit ODER	Mindestens 2 der folgenden Symptome: Fieber (gemessen oder subjektiv), Schüttelfrost, Muskelstarre, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall, Fatigue, verstopfte oder laufende Nase
Breite Definition beinhaltet eines der folgenden Symptome:	Enge Definition:	CDC-Definition:					
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ODER die folgenden Anzeichen und Symptome: 1. Fiebrigkeit 2. Halsschmerzen 3. Husten 4. Kurzatmigkeit/Atemnot 5. Schüttelfrost 6. Übelkeit 7. Erbrechen 8. Durchfall	Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) PLUS ≥ 1 respiratorisches Symptom: Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit ODER 2 respiratorische Symptome: Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit ODER	Mindestens 2 der folgenden Symptome: Fieber (gemessen oder subjektiv), Schüttelfrost, Muskelstarre, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall, Fatigue, verstopfte oder laufende Nase					

Studie	Operationalisierung		
	9. Kopfschmerzen 10. Rote oder tränende Augen 11. Körperschmerzen wie z. B. Muskelschmerzen oder Gelenkschmerzen 12. Geschmacks-/Geruchsverlust 13. Fatigue 14. Appetitlosigkeit oder schlechte Nahrungsaufnahme 15. Verwirrtheit 16. Schwindel 17. Druck/Engegefühl in der Brust 18. Brustschmerzen 19. Magenschmerzen 20. Hautausschlag 21. Niesen 22. Laufende Nase 23. Sputum/Schleim	1 respiratorisches Symptom PLUS ≥ 2 nicht respiratorische Symptome: Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Bindehautentzündung, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Verlust des Geschmacks- oder Geruchssinns, Fatigue oder allgemeines Unwohlsein)	ODER eines der folgenden Symptome: Husten, Kurzatmigkeit, Atemschwierigkeiten, neue Geruchsstörung, neue Geschmacksstörung ODER schwere respiratorische Erkrankung mit mindestens einem der folgenden Parameter: klinischer oder radiologischer Nachweis von Pneumonie oder ARDS.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			
<p>Für die Endpunkte, welche die Anzahl der Wochen mit einer (symptomatischen) Infektion beschreiben, werden die Anzahl der Wochen über alle Personen aufsummiert und damit die Mittelwerte gebildet, sowie die SMD in Form von Hedges' g berechnet. Um dafür Rechnung zu tragen, dass bestimmten Ereignissen eine Infektion vorausgeht, wird für diese Endpunkte der Kohorte A zusätzlich jeweils eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die ausschließlich auf den Personen mit einer RT-qPCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion basiert. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen befinden sich ohne Subgruppenanalysen in Anhang 4-G.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Probenentnahme für die Erhebung der Angaben zur bestätigten SARS-CoV-2-Infektion erfolgte an Tag 1, Tag 8, Tag 15, Tag 22 und Tag 29. Wenn Personen außerhalb von den geplanten Studienvisiten Symptome entwickelten, die im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung stehen könnten oder mit solchen hospitalisiert wurden, erfolgten zusätzliche Probenentnahmen zur Feststellung einer Infektion.</p> <p>Die Probe für den ersten diagnostischen Test auf SARS-CoV-2 sollte vor der Verabreichung der Studienmedikation entnommen werden. Die Nasopharynx-Abstrichproben für den RT-qPCR-Test wurden aus beiden Nasenlöchern entnommen. Es wird der Anteil an Personen mit einem Ereignis von der Randomisierung bis einschließlich Tag 29 dargestellt. Der Zeitraum bis einschließlich Tag 29 ist identisch mit der EAP.</p>			
* Die Angaben zur Operationalisierung gelten für die jeweils in der Kohorte A und der Kohorte B vorliegenden Analysen. Alle Analysen der Kohorte B werden ergänzend dargestellt.			

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Endpunkte zu bestätigter SARS-CoV-2-Infektion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COV-2069	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Endpunkte zu bestätigter SARS-CoV-2-Infektion lag in der Studie COV-2069 eine Verblindung der endpunkterhebenden Person vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Stellen Sie die Ergebnisse für die „Endpunkte zu bestätigter SARS-CoV-2-Infektion“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
Datenschnitt 11.03.2021					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	43/1046 (4,1)	128/1021 (12,5)	0,33 [0,23; 0,46] < 0,0001	0,30 [0,21; 0,43]	-8,43 [-10,79; -6,07]
Datenschnitt 01.07.2021					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	56/1174 (4,8)	145/1143 (12,7)	0,38 [0,28; 0,51] < 0,0001	0,34 [0,25; 0,47]	-7,92 [-10,20; -5,63]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					
Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	
Datenschnitt 11.03.2021			
n/N (%)	43/1046 (4,1)	128/1021 (12,5)	-0,22 [-0,27; -0,17] < 0,0001 -0,37 [-0,46; -0,29]
Gesamtanzahl an Wochen	50,00	271,00	
MW (SE)	0,05 (0,01)	0,27 (0,03)	
Datenschnitt 01.07.2021			
n/N (%)	56/1174 (4,8)	145/1143 (12,7)	-0,22 [-0,27; -0,17] < 0,0001 -0,37 [-0,45; -0,28]
Gesamtanzahl an Wochen	64,00	311,00	
MW (SE)	0,06 (0,01)	0,27 (0,02)	
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			
^a Die Mittelwertsdifferenz (LS Mean Difference) basiert auf einem ANCOVA-Modell.			

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
Datenschnitt 11.03.2021					
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	12/1046 (1,1)	66/1021 (6,5)	0,18 [0,10; 0,33] < 0,0001	0,17 [0,09; 0,31]	-5,32 [-6,96; -3,68]
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	3/1046 (0,3)	25/1021 (2,4)	0,12 [0,04; 0,39] < 0,0001	0,11 [0,03; 0,38]	-2,16 [-3,16; -1,16]
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	7/1046 (0,7)	51/1021 (5,0)	0,13 [0,06; 0,29] < 0,0001	0,13 [0,06; 0,28]	-4,33 [-5,75; -2,90]
Datenschnitt 01.07.2021					
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	15/1174 (1,3)	78/1143 (6,8)	0,19 [0,11; 0,32] < 0,0001	0,18 [0,10; 0,31]	-5,55 [-7,14; -3,95]
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	3/1174 (0,3)	33/1143 (2,9)	0,09 [0,03; 0,29] < 0,0001	0,09 [0,03; 0,28]	-2,63 [-3,64; -1,62]
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	9/1174 (0,8)	61/1143 (5,3)	0,14 [0,07; 0,29] < 0,0001	0,14 [0,07; 0,28]	-4,57 [-5,97; -3,17]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					
Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	
Datenschnitt 11.03.2021			
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)			
n/N (%)	12/1046 (1,1)	66/1021 (6,5)	-0,20 [-0,27; -0,13] < 0,0001
Gesamtanzahl an Wochen	17,00	220,57	
MW (SE)	0,02 (0,01)	0,22 (0,04)	
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)			
n/N (%)	3/1046 (0,3)	25/1021 (2,4)	-0,10 [-0,16; -0,04] < 0,0001
Gesamtanzahl an Wochen	6,71	108,14	
MW (SE)	0,01 (0,01)	0,11 (0,03)	
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)			
n/N (%)	7/1046 (0,7)	51/1021 (5,0)	-0,17 [-0,23; -0,10] < 0,0001
Gesamtanzahl an Wochen	12,00	184,57	
MW (SE)	0,01 (0,01)	0,18 (0,03)	
Datenschnitt 01.07.2021			
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)			
n/N (%)	15/1174 (1,3)	78/1143 (6,8)	-0,27 [-0,38; -0,17] < 0,0001
Gesamtanzahl an Wochen	23,86	336,29	
MW (SE)	0,02 (0,01)	0,29 (0,05)	

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)			
n/N (%)	3/1174 (0,3)	33/1143 (2,9)	-0,16 [-0,24; -0,07] < 0,0001
Gesamtanzahl an Wochen	6,71	186,00	
MW (SE)	0,01 (0,00)	0,16 (0,04)	-0,15 [-0,23; -0,07]
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)			
n/N (%)	9/1174 (0,8)	61/1143 (5,3)	-0,25 [-0,35; -0,14] < 0,0001
Gesamtanzahl an Wochen	18,29	299,57	
MW (SE)	0,02 (0,01)	0,26 (0,05)	-0,20 [-0,28; -0,11]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			
^a Die Mittelwertsdifferenz (LS Mean Difference) basiert auf einem ANCOVA-Modell.			

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
Datenschnitt 11.03.2021					
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	34/155 (21,9)	53/156 (34,0)	0,65 [0,45; 0,93] 0,0166	0,54 [0,33; 0,90]	-12,04 [-21,92; -2,16]
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	10/155 (6,5)	23/156 (14,7)	0,44 [0,22; 0,89] 0,0185	0,40 [0,18; 0,87]	-8,29 [-15,07; -1,52]
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	31/155 (20,0)	49/156 (31,4)	0,64 [0,43; 0,94] 0,0173	0,53 [0,32; 0,90]	-11,41 [-21,04; -1,78]
Datenschnitt 01.07.2021					
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	35/165 (21,2)	59/171 (34,5)	0,61 [0,43; 0,88] 0,0063	0,51 [0,31; 0,83]	-13,29 [-22,76; -3,82]
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	10/165 (6,1)	26/171 (15,2)	0,40 [0,20; 0,80] 0,0068	0,36 [0,16; 0,77]	-9,14 [-15,64; -2,65]
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	32/165 (19,4)	55/171 (32,2)	0,60 [0,41; 0,88] 0,0065	0,50 [0,30; 0,83]	-12,77 [-22,01; -3,53]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	
Datenschnitt 11.03.2021			
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)			
n/N (%)	34/155 (21,9)	53/156 (34,0)	-0,69 [-1,33; -0,05]
Gesamtanzahl an Wochen	101,71	206,29	0,036
MW (SE)	0,66 (0,18)	1,32 (0,27)	-0,24 [-0,46; -0,02]
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)			
n/N (%)	10/155 (6,5)	23/156 (14,7)	-0,23 [-0,57; 0,12]
Gesamtanzahl an Wochen	40,00	75,14	0,199
MW (SE)	0,26 (0,12)	0,48 (0,13)	-0,15 [-0,37; 0,08]
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)			
n/N (%)	31/155 (20,0)	49/156 (31,4)	-0,74 [-1,39; -0,10]
Gesamtanzahl an Wochen	99,57	212,57	0,025
MW (SE)	0,64 (0,18)	1,36 (0,28)	-0,26 [-0,48; -0,03]
Datenschnitt 01.07.2021			
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)			
n/N (%)	35/165 (21,2)	59/171 (34,5)	-0,82 [-1,85; 0,20]
Gesamtanzahl an Wochen	144,43	287,71	0,114
MW (SE)	0,88 (0,32)	1,68 (0,41)	-0,17 [-0,39; 0,04]

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)			
n/N (%)	10/165 (6,1)	26/171 (15,2)	-0,24 [-0,80; 0,31]
Gesamtanzahl an Wochen	56,00	98,86	0,388
MW (SE)	0,34 (0,20)	0,58 (0,19)	-0,09 [-0,31; 0,12]
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)			
n/N (%)	32/165 (19,4)	55/171 (32,2)	-0,69 [-1,66; 0,27]
Gesamtanzahl an Wochen	142,29	263,29	0,158
MW (SE)	0,86 (0,32)	1,54 (0,37)	-0,15 [-0,37; 0,06]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			
^a Die Mittelwertsdifferenz (LS Mean Difference) basiert auf einem ANCOVA-Modell.			

Beschreibung der Ergebnisse für „Endpunkte zu bestätigter SARS-CoV-2-Infektion“*Kohorte A*

Casirivimab/Imdevimab reduziert in der Kohorte A statistisch signifikant das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) nach Risikokontakt um 62 % im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$). Das Risiko, eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) zu entwickeln, war für Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo ebenfalls statistisch signifikant um 81 % reduziert ($p < 0,0001$). Der Behandlungseffekt in Bezug auf die Entwicklung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion ist konsistent und unabhängig von der verwendeten Definition einer COVID-19-Erkrankung. Die kumulative Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen), sowie mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) wird durch Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um 247 ($p < 0,0001$) bzw. 312,43 Wochen verkürzt ($p < 0,0001$). Auch hier ist der Behandlungseffekt unabhängig von der verwendeten Definition einer COVID-19-Erkrankung. Betrachtet man ausschließlich die Patient:innen, die eine RT-qPCR-bestätigte Infektion mit SARS-CoV-2 haben, so liegt für die Anzahl der Wochen mit symptomatischer Infektion (breite Definition) im Casirivimab/Imdevimab-Arm der Mittelwert bei 1,59 Wochen vs. 4,31 Wochen im Placebo-Arm, was einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,54 [-1,09; 0,02] (Hedges' g) (siehe Anhang 4-G).

Kohorte B

Casirivimab/Imdevimab reduziert statistisch signifikant das Risiko einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) um 39 % im Vergleich zu Placebo auch bei Personen, die bereits zu Studienbeginn positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden ($p = 0,0063$). Der Behandlungseffekt ist konsistent unabhängig von der verwendeten Definition für eine COVID-19-Erkrankung (enge Definition und CDC-Definition). Die Anzahl der Wochen mit symptomatischer Infektion (breite Definition) liegt im Mittel für Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo bei 0,88 Wochen vs. 1,68 Wochen. Dies entspricht einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,17 [-0,39; 0,04] (Hedges' g).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkte zu Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkte zu Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache

Studie	Operationalisierung
COV-2069	<p>Die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 steht für einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf und ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Tod assoziiert. Der Arztkontakt in Form eines Notfallambulanz- oder Notaufnahmebesuches aufgrund von COVID-19 geht mit schwerwiegenden Symptomen einer COVID-19 einher, die nicht mehr ohne ärztliche Betreuung in häuslicher Isolation sicher behandelt werden kann.</p> <p>Analysen*</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache • Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19 <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache • Anteil der Personen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 • Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 • Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19 <p>Die Ergebnisse der Einzelkomponente „Tod durch jegliche Ursache“ werden unter der Endpunktkategorie Mortalität dargestellt.</p> <p>Für die Endpunkte, welche die Anzahl der Tage oder Besuche beschreiben, werden die Anzahl der Tage oder Besuche über alle Personen aufsummiert und damit die Mittelwerte gebildet sowie die SMD in Form von Hedges' g berechnet. Um dafür Rechnung zu tragen, dass bestimmten Ereignissen eine Infektion vorausgeht, wird für diese Endpunkte der Kohorte A zusätzlich jeweils eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die ausschließlich auf den Personen mit einer RT-qPCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion basiert. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen befinden sich ohne Subgruppenanalysen in Anhang 4-G.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung von Angaben zu COVID-19-bedingten Arztkontakten wie Hospitalisierung oder ein Besuch in der Notaufnahme oder in einer Notfallambulanz in Verbindung mit einer durch einen positiven RT-qPCR-Test bestätigten SARS-CoV-2-Infektion erfolgte an Tag 8, Tag 15, Tag 22 und Tag 29. Wenn Personen unabhängig von den geplanten Studienvisiten Symptome entwickelten, die im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung stehen könnten oder mit solchen hospitalisiert wurden, erfolgten zusätzliche Probenentnahmen zur Feststellung einer Infektion/für eine RT-qPCR-Testung. Die Erhebung dieser Angaben begann mit dem Zeitpunkt, an dem die Personen einen positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test aufwiesen oder an dem die Personen Symptome entwickelten, die auf eine SARS-CoV-2-Infektion hinwiesen (später bestätigt durch einen positiven RT-qPCR-Test). Die Erhebung endete mit zwei negativen RT-qPCR-Tests der Person, mit dem Abklingen der COVID-19-Symptome (je nachdem, was später eintritt) oder zum letzten Studienbesuch am Studienende. Die Angaben zu COVID-19-bedingten Arztkontakten wurde durch die an der Studie teilnehmende Person gemacht. Es wird der Anteil an Personen mit einem Ereignis von der Randomisierung bis einschließlich Tag 29 dargestellt. Der Zeitraum bis einschließlich Tag 29 ist identisch mit der EAP.</p>
	<p>* Die Angaben zur Operationalisierung gelten für die jeweils in der Kohorte A und der Kohorte B vorliegenden Analysen. Alle Analysen der Kohorte B werden ergänzend dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COV-2069	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Endpunkte zu „Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ lag in der Studie COV-2069 eine Verblindung der endpunkterhebenden Person vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
Datenschnitt 11.03.2021					
Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/1046 (0,0)	10/1021 (1,0)	0,05 ^c [0,00; 0,79] 0,0339	0,00 [NE; NE]	-0,98 [-1,58; -0,38]
Anteil der Personen mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/1046 (0,0)	4/1021 (0,4)	NE [NE; NE] 0,0594	0,00 [NE; NE]	-0,39 [-0,77; -0,01]
Anteil der Personen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/1046 (0,0)	1/1021 (0,1)	NE [NE; NE] 0,4940	0,00 [NE; NE]	-0,10 [-0,29; 0,09]
Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch in aufgrund von COVID-19					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/1046 (0,0)	10/1021 (1,0)	0,05 ^c [0,00; 0,79] 0,0339	0,00 [NE; NE]	-0,98 [-1,58; -0,38]
Datenschnitt 01.07.2021					
Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	1/1174 (0,1)	12/1143 (1,0)	0,08 [0,01; 0,62] 0,0016	0,08 [0,01; 0,62]	-0,96 [-1,58; -0,35]
Anteil der Personen mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/1174 (0,0)	5/1143 (0,4)	NE [NE; NE] 0,0291	0,00 [NE; NE]	-0,44 [-0,82; -0,05]
Anteil der Personen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19					

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/1174 (0,0)	1/1143 (0,1)	NE [NE; NE] 0,4933	0,00 [NE;NE]	-0,09 [-0,26; 0,08]
Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	1/1174 (0,1)	12/1143 (1,0)	0,08 [0,01; 0,62] 0,0016	0,08 [0,01; 0,62]	-0,96 [-1,58; -0,35]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. ^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. ^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo ^c RR berechnet mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	Hedges' g [95 %-KI]
Datenschnitt 11.03.2021			
n/N (%)	0/1046 (0,0)	1/1021 (0,1)	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,305
Gesamtanzahl an Tagen	0,00	11,00	-0,05 [-0,13; 0,04]
MW (SE)	0,00 (0,00)	0,01 (0,01)	
Datenschnitt 01.07.2021			
n/N (%)	0/1174 (0,0)	1/1143 (0,1)	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,304
Gesamtanzahl an Tagen	0,00	11,00	-0,04 [-0,12; 0,04]
MW (SE)	0,00 (0,00)	0,01 (0,01)	
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. ^a Die Mittelwertsdifferenz (LS Mean Difference) basiert auf einem ANCOVA-Modell. Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.			

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	
Datenschnitt 11.03.2021			
n/N (%)	0/1046 (0,0)	10/1021 (1,0)	-0,01 [-0,02; -0,00] 0,002
Gesamtanzahl an Besuchen	0,00	11,00	-0,14 [-0,22; -0,05]
MW (SE)	0,00 (0,00)	0,01 (0,00)	
Datenschnitt 01.07.2021			
n/N (%)	1/1174 (0,1)	12/1143 (1,1)	-0,01 [-0,02; -0,00] 0,002
Gesamtanzahl an Besuchen	1,00	13,00	-0,13 [-0,21; -0,05]
MW (SE)	0,00 (0,00)	0,01 (0,00)	
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			
^a Die Mittelwertsdifferenz (LS Mean Difference) basiert auf einem ANCOVA-Modell.			

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
Datenschnitt 11.03.2021					
Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/155 (0,0)	7/156 (4,5)	NE [NE; NE] 0,0146	0,00 [NE; NE]	-4,49 [-7,74; -1,24]
Anteil der Personen mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/155 (0,0)	6/156 (3,8)	NE [NE; NE] 0,0298	0,00 [NE; NE]	-3,85 [-6,86; -0,83]
Anteil der Personen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/155 (0,0)	3/156 (1,9)	NE [NE; NE] 0,2476	0,00 [NE; NE]	-1,92 [-4,08; 0,23]
Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch in aufgrund von COVID-19					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/155 (0,0)	6/156 (3,8)	NE [NE; NE] 0,0298	0,00 [NE; NE]	-3,85 [-6,86; -0,83]
Datenschnitt 01.07.2021					
Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/165 (0,0)	9/171 (5,3)	NE [NE; NE] 0,0035	0,00 [NE; NE]	-5,26 [-8,61; -1,92]
Anteil der Personen mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/165 (0,0)	7/171 (4,1)	NE [NE; NE] 0,0148	0,00 [NE; NE]	-4,09 [-7,06; -1,12]

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
Anteil der Personen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/165 (0,0)	4/171 (2,3)	NE [NE; NE] 0,1230	0,00 [NE; NE]	-2,34 [-4,60; -0,07]
Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch in aufgrund von COVID-19					
Personen mit Ereignis, n/N (%)	0/165 (0,0)	7/171 (4,1)	NE [NE; NE] 0,0148	0,00 [NE; NE]	-4,09 [-7,06; -1,12]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. ^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. ^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	Hedges' g [95 %-KI]
Datenschnitt 11.03.2021			
n/N (%)	0/155 (0,0)	3/156 (1,9)	-0,26 [-0,61; 0,09]
Gesamtanzahl an Tagen	0	40	0,141
MW (SE)	0,00 (0,00)	0,26 (0,18)	-0,17 [-0,39; 0,06]
Datenschnitt 01.07.2021			
n/N (%)	0/165 (0,0)	4/171 (2,3)	-0,28 [-0,61; 0,06]
Gesamtanzahl an Tagen	0	47	0,109
MW (SE)	0,00 (0,00)	0,28 (0,17)	-0,18 [-0,39; 0,04]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. ^a Die Mittelwertsdifferenz (LS Mean Difference) basiert auf einem ANCOVA-Modell.			

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	
Datenschnitt 11.03.2021			
n/N (%)	0/155 (0,0)	6/156 (3,8)	-0,04 [-0,07; -0,01] 0,013
Gesamtanzahl an Besuchen	0	6	-0,28 [-0,51; -0,06]
MW (SE)	0,00 (0,00)	0,26 (0,17)	
Datenschnitt 01.07.2021			
n/N (%)	0/165 (0,0)	7/171 (4,1)	-0,04 [-0,07; -0,01] 0,009
Gesamtanzahl an Besuchen	0	7	-0,29 [-0,50; -0,07]
MW (SE)	0,00 (0,00)	0,28 (0,17)	
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			
^a Die Mittelwertsdifferenz (LS Mean Difference) basiert auf einem ANCOVA-Modell.			

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil der Personen mit Hospitalisierung, und Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“

Insgesamt war die Inzidenz für Ereignisse des Endpunktes „Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch, Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ in beiden Kohorten der Studie COV-2069 sehr niedrig.

Kohorte A

In der Hauptanalyse der Kohorte A zeigt Casirivimab/Imdevimab gegenüber Placebo einen statistisch signifikanten Vorteil. Unter Casirivimab/Imdevimab hatten Personen ein um 92 % vermindertes Risiko für Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache (RR = 0,08; 95 %-KI [0,01; 0,62]; p = 0,0016).

Niemand aus dem Casirivimab/Imdevimab-Arm, jedoch eine Person im Placebo-Arm musste aufgrund von COVID-19 im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation behandelt werden (vgl. „Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19“). Die Verweildauer lag hier bei 11 Tagen, was einem Mittel von 0,08 Tagen und einer

standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,115 [-0,42; 0,20] (Hedges' g) entspricht (siehe Anhang 4-G).

Für den Endpunkt „Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19“ wurde im Casirivimab/Imdevimab-Arm ein Ereignis (1/1174) gemeldet, im Placebo-Arm waren es 12 Ereignisse (12/1143).

Kohorte B

Im Casirivimab/Imdevimab-Arm gab es in der Kohorte B bei keinem/keiner der 165 Studienteilnehmer:innen ein Ereignis für „Hospitalisierung, Notaufnahme oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ im Vergleich zum Placebo-Arm mit 9/171 Studienteilnehmer:innen mit entsprechendem Ereignis ($p = 0,0035$).

Im Placebo-Arm lag die „Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19“ bei 47 Tagen (4/171 Personen). Für den Endpunkt „Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19“ wurde im Casirivimab/Imdevimab-Arm kein Ereignis gemeldet, im Placebo-Arm sieben Ereignisse (von 7/171 Personen).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“

Studie	Operationalisierung
COV-2069	<p>Die Symptome einer COVID-19 können für die Patient:innen sehr belastend sein und die Ausübung ihrer täglichen Verpflichtungen beeinflussen.</p> <p>Analysen*</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19 <p>Zu täglichen Verpflichtungen zählen Arbeit (erwerbstätige Erwachsene) oder Schule (Schüler:innen), Tagesbetreuung oder familiäre Verpflichtungen/Verantwortlichkeiten (Kinderbetreuung oder Betreuung älterer Menschen). Die Angaben zur Anzahl COVID-19-bedingter versäumter täglicher Verpflichtungen wurden durch die an der Studie teilnehmende Person gemacht.</p> <p>Die Anzahl der Tage wird über alle Personen aufsummiert und damit die Mittelwerte gebildet sowie die SMD in Form von Hedges' g berechnet. Um dafür Rechnung zu tragen, dass diesem Ereignis eine Infektion vorausgeht, wird für diesen Endpunkt der Kohorte A zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die ausschließlich auf den Personen mit einer RT-qPCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion basiert. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse befindet sich ohne Subgruppenanalysen in Anhang 4-G.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung von Angaben zur Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen erfolgte an Tag 8, Tag 15, Tag 22 und Tag 29. Wenn Personen unabhängig von den geplanten Studienvisiten Symptome entwickelten, die im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung stehen könnten oder mit solchen hospitalisiert wurden, erfolgten zusätzliche Probenentnahmen zur Feststellung einer Infektion/für eine RT-qPCR-Testung. Die Erhebung dieser Angaben begann mit dem Zeitpunkt, an dem die Personen einen positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test aufwiesen oder an dem die Personen Symptome entwickelten, die auf eine SARS-CoV-2-Infektion hinwiesen (später bestätigt durch einen positiven RT-qPCR-Test). Die Erhebung endete mit zwei negativen RT-qPCR-Tests der Person, mit dem Abklingen der COVID-19-Symptome (je nachdem, was später eintritt) oder zum letzten Studienbesuch am Studienende. Der Zeitraum bis einschließlich Tag 29 ist identisch mit der EAP.</p>
<p>* Die Angaben zur Operationalisierung gelten für die jeweils in der Kohorte A und der Kohorte B vorliegenden Analysen. Alle Analysen der Kohorte B werden ergänzend dargestellt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COV-2069	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen“ lag in der Studie COV-2069 eine Verblindung der endpunkterhebenden Person vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	
Datenschnitt 11.03.2021			
n/N (%)	15/1046 (1,4)	44/1021 (4,3)	-0,38 [-0,60; -0,16] 0,0006
Gesamtanzahl an Tagen	137,00	520,00	
MW (SE)	0,13 (0,04)	0,51 (0,11)	-0,15 [-0,24; -0,06]
Datenschnitt 01.07.2021			
n/N (%)	18/1174 (1,5)	52/1143 (4,5)	-0,38 [-0,58; -0,17] 0,0003
Gesamtanzahl an Tagen	168,00	592,00	
MW (SE)	0,14 (0,04)	0,52 (0,10)	-0,15 [-0,23; -0,07]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			
^a Die Mittelwertsdifferenz (LS Mean Difference) basiert auf einem ANCOVA-Modell.			
Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.			

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Kohorte B

Studie COV-2069	Behandlungsarm		MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	
Datenschnitt 11.03.2021			
n/N (%)	57/155 (36,8)	69/156 (44,2)	-2,23 [-4,27; -0,19] 0,0320
Gesamtanzahl an Tagen	646,00	990,00	
MW (SE)	4,17 (0,63)	6,35 (0,83)	-0,24 [-0,47; -0,02]
Datenschnitt 01.07.2021			
n/N (%)	60/165 (36,4)	77/171 (45,0)	-2,18 [-4,08; -0,29] 0,0240
Gesamtanzahl an Tagen	656,00	1053,00	
MW (SE)	3,98 (0,59)	6,16 (0,76)	-0,25 [-0,46; -0,03]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			
^a Die Mittelwertsdifferenz (LS Mean Difference) basiert auf einem ANCOVA-Modell.			

Beschreibung der Ergebnisse für „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“

Kohorte A

Casirivimab/Imdevimab reduziert statistisch signifikant die „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ im Vergleich zu Placebo in der Kohorte A. Die kumulative „Anzahl an Tagen mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ lag im Casirivimab/Imdevimab-Arm bei 168 Tagen vs. 592 Tagen im Placebo-Arm. Im Mittel betrug die „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ bei Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm 0,14 Tage, im Placebo-Arm im Mittel 0,52 Tage, was einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,15 [-0,23; -0,07] (Hedges' g) entspricht. Bezogen auf die Personen, die tatsächlich eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion hatten, ergibt sich ein Mittel von 3 Tagen im Casirivimab/Imdevimab-Arm und ein Mittel von 4,08 Tagen im Placebo-Arm, was einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,15 [-0,46; 0,16] (Hedges' g) entspricht (siehe Anhang 4-G).

Kohorte B

Die kumulative „Anzahl an Tagen mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ lag in Kohorte B im Casirivimab/Imdevimab-Arm bei 656 Tagen vs. 1053 Tagen im Placebo-Arm. Bei Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm lag die „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ im Mittel bei 3,98 Tagen, im Placebo-Arm im Mittel bei 6,16 Tagen, was einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,25 [-0,46; -0,03] (Hedges' g) entspricht. Bezogen auf die Personen, die tatsächlich eine bestätigten SARS-CoV-2-Infektion hatten, ergibt sich ein Mittel von 4,17 Tagen im Casirivimab/Imdevimab-Arm und ein Mittel von 6,35 Tagen im Placebo-Arm, was einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,24 [-0,47; -0,02] (Hedges' g) entspricht (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
COV-2069	<p data-bbox="363 371 587 405">Analysepopulation</p> <p data-bbox="363 416 1402 842">Die Analysepopulation ist die SAF-Population. Diese schließt alle Personen ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation in zulassungskonformer Dosierung unabhängig von ihrer Randomisierung erhielten. In der Hauptanalyse (Datenschnitt vom 01.07.2021) erhielten von den 2867 Personen in der Kohorte A 1439 Personen Casirivimab/Imdevimab und 1428 Personen Placebo. Von den 335 Personen in Kohorte B erhielten 165 Personen Casirivimab/Imdevimab und 170 Personen Placebo. Im hier zusätzlich dargestellten Datenschnitt vom 11.03.2021 erhielten in Kohorte A 1311 Personen Casirivimab/Imdevimab und 1306 Personen Placebo. In Kohorte B erhielten 155 Personen Casirivimab/Imdevimab und 156 Personen Placebo. Die ersten 554 Personen in Kohorte A wurden der Administrative Assessment zugeordnet (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Teilnehmer wurden von der primären Wirksamkeitsanalyse für Kohorte A ausgeschlossen, aber in der Sicherheitsanalyse als Teil der SAF-A mit einbezogen und sind daher Teil der hier vorliegenden Verträglichkeitsanalysen. Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden im Casirivimab/Imdevimab-Arm analysiert und Personen, die ausschließlich Placebo erhielten, wurden im Placebo-Arm ausgewertet („as treated“).</p> <p data-bbox="363 887 488 920">Analysen*</p> <p data-bbox="363 925 647 958"><i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <ul data-bbox="411 965 1402 1986" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="411 965 1402 1435">• Anteil der Personen mit UE <p data-bbox="459 1010 1402 1099">Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einer Person, der ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p data-bbox="459 1104 1402 1223">Sämtliche UE, welche zu Beginn des Beobachtungszeitraums noch nicht vorhanden waren oder die eine Exazerbation eines vorbestehenden Zustandes repräsentierten, wurden im eCRF dokumentiert und gemäß MedDRA (Version 23.0 oder spätere Versionen) nach SOC und PT klassifiziert.</p> <p data-bbox="459 1227 1402 1317">Personen, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p data-bbox="459 1321 1402 1435">Alle UE wurden durch Prüf:ärztinnen oder einen/e Vertreter/in bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, dem Schweregrad nach CTCAE-Grad (Version 5.0) und der Kausalität eingestuft. Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten, wurden als UE gemeldet.</p> <li data-bbox="411 1480 1402 1615">• Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3, Anteil der Personen mit UE Grad 3, Anteil der Personen mit UE Grad 4, Anteil der Personen mit UE Grad 5 <p data-bbox="459 1559 1402 1615">UE wurden gemäß der CTCAE Version 5.0 in Schweregrade eingestuft und detailliert im eCRF berichtet.</p> <li data-bbox="411 1648 1402 1986">• Anteil der Personen mit SUE <p data-bbox="459 1693 1402 1760">Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens einem der folgenden ICH-Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprach:</p> <ul data-bbox="507 1765 1402 1986" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="507 1765 647 1798">○ tödlich, <li data-bbox="507 1803 751 1836">○ lebensbedrohlich, <li data-bbox="507 1841 1402 1886">○ einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, <li data-bbox="507 1890 1402 1924">○ zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, <li data-bbox="507 1928 1402 1962">○ eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, <li data-bbox="507 1966 1402 1986">○ medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE <p>Für Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten. Im Falle eines Studienabbruchs bei einer Person wurde, wenn möglich, der primäre Grund eruiert und im eCRF dokumentiert.</p> <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • AESI <p>UE von speziellem Interesse sind UE der Prüfmedikation, die auf Basis toxikologischer Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert wurden. UE von speziellem Interesse in dieser Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Reaktionen an der Einstichstelle oder Überempfindlichkeitsreaktionen Grad ≥ 3, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Anaphylaxie, Larynx-/Pharynxödem, schwerer Bronchospasmus, Brustschmerz, Krampfanfall, oder schwere Hypotension <p>UE Berichtsperiode</p> <p>Der Beobachtungszeitraum in beiden Kohorten umfasst die EAP und die Follow-Up Period (Zeitraum der Nachbeobachtung), also die Zeit zwischen Verabreichung der Studienmedikation und der letzten Studiervisite an Tag 225.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung von UE im Datenerfassungsbogen (CRF, Case Report Form) erfolgte durch Beobachtung der Prüfarzt:innen, spontane Meldung durch an der Studie teilnehmende Patient:innen und durch gezielte Befragungen im Rahmen der Studiervisiten.</p>
<p>* Die Angaben zur Operationalisierung gelten für die jeweils in der Kohorte A und der Kohorte B vorliegenden Analysen. Alle Analysen der Kohorte B werden ergänzend dargestellt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COV-2069	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Endpunkte der „Verträglichkeit“ lag in der Studie COV-2069 eine Verblindung der endpunkterhebenden Person vor. Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht *lege artis* und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Personen, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
	Personen mit Ereignis, n/N (%)				
Datenschnitt 11.03.2021					
Anteil der Personen mit UE	265/1311 (20,2)	379/1306 (29,0)	0,70 [0,61; 0,80] < 0,0001	0,62 [0,52; 0,74]	-8,81 [-12,09; -5,52]
Anteil der Personen mit UE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	210/1311 (16,0)	215/1306 (16,5)	0,97 [0,82; 1,16] 0,7581	0,97 [0,79; 1,19]	-0,44 [-3,27; 2,38]
Anteil der Personen mit UE Grad 3	9/1311 (0,7)	19/1306 (1,5)	0,47 [0,21; 1,04] 0,0562	0,47 [0,21; 1,04]	-0,77 [-1,56; 0,02]
Anteil der Personen mit UE Grad 4	0/1311 (0,0)	1/1306 (0,1)	NE [NE; NE] 0,4990	0,00 [NE; NE]	-0,08 [-0,23; 0,07]
Anteil der Personen mit UE Grad 5	2/1311 (0,2)	2/1306 (0,2)	1,00 [0,14; 7,06] 1,0000	1,00 [0,14; 7,08]	-0,00 [-0,30; 0,30]
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3	11/1311 (0,8)	22/1306 (1,7)	0,50 [0,24; 1,02] 0,0527	0,49 [0,24; 1,02]	-0,85 [-1,70; 0,01]

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
	Personen mit Ereignis, n/N (%)				
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3 (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	11/1311 (0,8)	17/1306 (1,3)	0,64 [0,30; 1,37] 0,2502	0,64 [0,30; 1,38]	-0,46 [-1,25; 0,33]
Anteil der Personen mit SUE	10/1311 (0,8)	15/1306 (1,1)	0,66 [0,30; 1,47] 0,3105	0,66 [0,30; 1,48]	-0,39 [-1,13; 0,36]
Anteil der Personen mit SUE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	10/1311 (0,8)	10/1306 (0,8)	1,00 [0,42; 2,39] 0,9932	1,00 [0,41; 2,40]	-0,00 [-0,67; 0,66]
Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE	0/1311 (0,0)	0/1306 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Datenschnitt 01.07.2021					
Anteil der Personen mit UE	387/1439 (26,9)	494/1428 (34,6)	0,78 [0,70; 0,87] < 0,0001	0,70 [0,59; 0,82]	-7,70 [-11,07; -4,33]
Anteil der Personen mit UE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	329/1439 (22,9)	315/1428 (22,1)	1,04 [0,90; 1,19] 0,6060	1,05 [0,88; 1,25]	0,80 [-2,25; 3,86]
Anteil der Personen mit UE Grad 3	17/1439 (1,2)	24/1428 (1,7)	0,70 [0,38; 1,30] 0,2603	0,70 [0,37; 1,31]	-0,50 [-1,37; 0,37]
Anteil der Personen mit UE Grad 4	2/1439 (0,1)	2/1428 (0,1)	0,99 [0,14; 7,04] 1,0000	0,99 [0,14; 7,05]	-0,00 [-0,27; 0,27]
Anteil der Personen mit UE Grad 5	3/1439 (0,2)	2/1428 (0,1)	1,49 [0,25; 8,89] 1,0000	1,49 [0,25; 8,93]	0,07 [-0,24; 0,37]
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3	22/1439 (1,5)	28/1428 (2,0)	0,78 [0,45; 1,36] 0,3771	0,78 [0,44; 1,36]	-0,43 [-1,39; 0,53]

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
	Personen mit Ereignis, n/N (%)				
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3 (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	22/1439 (1,5)	22/1428 (1,5)	0,99 [0,55; 1,78] 0,9795	0,99 [0,55; 1,80]	-0,01 [-0,91; 0,89]
Anteil der Personen mit SUE	20/1439 (1,4)	22/1428 (1,5)	0,90 [0,49; 1,65] 0,7370	0,90 [0,49; 1,66]	-0,15 [-1,03; 0,73]
Anteil der Personen mit SUE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	20/1439 (1,4)	16/1428 (1,1)	1,24 [0,65; 2,38] 0,5172	1,24 [0,64; 2,41]	0,27 [-0,55; 1,08]
Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE	0/1439 (0,0)	0/1428 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. ^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. ^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

Beschreibung der Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ in Kohorte A (siehe auch Anhang 4-G)

Ein UE jeglichen Grades wurde bei 26,9 % der Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm vs. 34,6 % der Personen im Placebo-Arm dokumentiert (RR = 0,78; 95 %-KI [0,70; 0,87]; $p < 0,0001$).

In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der aufgetretenen UEs vorübergehend (86,4 % vs. 88,7 %). Die häufigsten SOCs waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (12,0 % vs. 21,6 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5,8 % vs. 4,8 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (3,6 % vs. 5,3 %) (siehe Anhang 4-G).

Der überwiegende Anteil der aufgetretenen UEs waren vom Grad 1 und 2. Ein UE Grad ≥ 3 wurde bei 1,5 % der Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 2,0 % der Personen im Placebo-Arm dokumentiert. Gleichmaßen kam es bei den allermeisten Patient:innen zu nicht-schwerwiegenden Ereignissen (schwerwiegend: Casirivimab/Imdevimab: 1,4 %; Placebo: 1,5 %).

Anteil der Personen mit UE Grad 3

Unerwünschte Ereignisse Grad 3 wurden bei 17 Personen (1,2 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 24 Personen (1,7 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,70; 95 %-KI [0,38; 1,30]; p = 0,2603). Im Casirivimab/Imdevimab-Arm waren 78,8 % der Ereignisse vorübergehend, im Placebo-Arm 96,4 %.

Anteil der Personen mit UE Grad 4

Unerwünschte Ereignisse Grad 4 wurden bei zwei Personen (0,1 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei zwei Personen (0,1 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,99; 95 %-KI [0,14; 7,04]; p = 1,0000).

Anteil der Personen mit UE Grad 5

Unerwünschte Ereignisse Grad 5 wurden bei drei Personen (0,2 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei zwei Personen (0,1 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 1,49; 95 %-KI [0,25; 8,89]; p = 1,0000).

Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3

Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 wurden bei 22 Personen (1,5 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 28 Personen (2,0 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,78; 95 %-KI [0,45; 1,36]; p = 0,3771).

Anteil der Personen mit SUE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 20 Personen (1,4 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 22 Personen (1,5 %) im Placebo-Arm auf (RR = 0,90; 95 %-KI [0,49; 1,65]; p = 0,7370).

Hierbei handelte es sich am häufigsten um SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Casirivimab/Imdevimab: sieben Personen [0,49 %]; Placebo: elf Personen [0,77 %]).

Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE

In beiden Behandlungsarmen kam es zu keinem Behandlungsabbruch wegen unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
	Personen mit Ereignis, n/N (%)				
Datenschnitt 11.03.2021					
Anteil der Personen mit UE	52/155 (33,5)	75/156 (48,1)	0,70 [0,53; 0,92] 0,0093	0,55 [0,34; 0,86]	-14,53 [-25,33; -3,72]
Anteil der Personen mit UE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	17/155 (11,0)	25/156 (16,0)	0,68 [0,39; 1,22] 0,1926	0,65 [0,33; 1,25]	-5,06 [-12,63; 2,51]
Anteil der Personen mit UE Grad 3	1/155 (0,6)	4/156 (2,6)	0,25 [0,03; 2,23] 0,3710	0,25 [0,03; 2,23]	-1,92 [-4,70; 0,86]
Anteil der Personen mit UE Grad 4	0/155 (0,0)	0/156 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Anteil der Personen mit UE Grad 5	0/155 (0,0)	0/156 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3	1/155 (0,6)	4/156 (2,6)	0,25 [0,03; 2,23] 0,3710	0,25 [0,03; 2,23]	-1,92 [-4,70; 0,86]
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3 (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	1/155 (0,6)	1/156 (0,6)	1,01 [0,06; 15,95] 1,0000	1,01 [0,06; 16,24]	0,00 [-1,77; 1,78]
Anteil der Personen mit SUE	0/155 (0,0)	4/156 (2,6)	NE [NE; NE] 0,1226	0,00 [NE; NE]	-2,56 [-5,04; -0,08]
Anteil der Personen mit SUE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	0/155 (0,0)	1/156 (0,6)	NE [NE; NE] NE	0,00 [NE; NE]	-0,64 [-1,89; 0,61]
Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE	0/155 (0,0)	0/156 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
	Personen mit Ereignis, n/N (%)				
Datenschnitt 01.07.2021					
Anteil der Personen mit UE	58/165 (35,2)	88/170 (51,8)	0,68 [0,53; 0,87] 0,0022	0,51 [0,33; 0,78]	-16,61 [-27,08; -6,15]
Anteil der Personen mit UE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	26/165 (15,8)	42/170 (24,7)	0,64 [0,41; 0,99] 0,0421	0,57 [0,33; 0,98]	-8,95 [-17,49; -0,41]
Anteil der Personen mit UE Grad 3	1/165 (0,6)	5/170 (2,9)	0,21 [0,02; 1,74] 0,2148	0,20 [0,02; 1,74]	-2,33 [-5,14; 0,47]
Anteil der Personen mit UE Grad 4	0/165 (0,0)	0/170 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Anteil der Personen mit UE Grad 5	0/165 (0,0)	0/170 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3	1/165 (0,6)	5/170 (2,9)	0,21 [0,02; 1,74] 0,2148	0,20 [0,02; 1,74]	-2,33 [-5,14; 0,47]
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3 (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	1/165 (0,6)	1/170 (0,6)	1,03 [0,06; 16,34] 1,0000	1,03 [0,06; 16,61]	0,02 [-1,63; 1,67]
Anteil der Personen mit SUE	1/165 (0,6)	5/170 (2,9)	0,21 [0,02; 1,74] 0,2148	0,20 [0,02; 1,74]	-2,33 [-5,14; 0,47]
Anteil der Personen mit SUE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	1/165 (0,6)	1/170 (0,6)	1,03 [0,06; 16,34] 1,0000	1,03 [0,06; 16,61]	0,02 [-1,63; 1,67]
Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE	0/165 (0,0)	0/170 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					

Beschreibung der Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ in Kohorte B (siehe auch Anhang 4-G)

Ein UE jeglichen Grades wurde bei 35,2 % der Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm vs. 51,8 % der Personen im Placebo-Arm dokumentiert (RR = 0,68; 95 %-KI [0,53; 0,87]; $p = 0,0022$). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der aufgetretenen UEs vorübergehend (87,1 % vs. 82,1 %).

Die häufigsten SOCs waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (27,9 % vs. 42,4 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (6,1 % vs. 3,6 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (3,0 % vs. 4,1 %) (siehe Anhang 4-G).

Der überwiegende Anteil der aufgetretenen UEs waren vom Grad 1 und 2. Ein UE Grad ≥ 3 wurde bei 0,6 % der Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 2,9 % der Personen im Placebo-Arm dokumentiert. Gleichermäßen kam es bei den allermeisten Personen zu nicht-schwerwiegenden Ereignissen (schwerwiegend: Casirivimab/Imdevimab: 0,6 %; Placebo: 2,9 %).

Anteil der Personen mit UE Grad 3

Unerwünschte Ereignisse Grad 3 wurden bei einer Person (0,6 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei fünf Personen (2,9 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,21; 95 %-KI [0,02; 1,74]; $p = 0,2148$).

Anteil der Personen mit UE Grad 4

Unerwünschte Ereignisse Grad 4 traten in keinem der beiden Behandlungsarme auf.

Anteil der Personen mit UE Grad 5

Unerwünschte Ereignisse Grad 5 traten in keinem der beiden Behandlungsarme auf.

Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3

Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 wurden bei einer Person (0,6 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei fünf Personen (2,9 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,21; 95 %-KI [0,02; 1,74]; $p = 0,2148$). Da in dieser Kohorte keine UEs 4. und 5. Grades auftraten, entspricht dies den Werten für Personen mit UEs Grad 3. Die häufigste SOC war hier „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (0,35 % vs. 0,84 %).

Anteil der Personen mit SUE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei einer Person (0,6 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 5 Personen (2,9 %) im Placebo-Arm auf (RR = 0,21; 95 %-KI [0,02; 1,74]; $p = 0,2148$).

Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE

In keinem der beiden Behandlungsarme kam es zu UEs, die zu einem Behandlungsabbruch führten.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
	Personen mit Ereignis, n/N (%)				
Datenschnitt 11.03.2021					
Reaktionen an der Injektionsstelle Grad ≥ 3	0/1311 (0,0)	0/1306 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle	0/1311 (0,0)	0/1306 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Überempfindlichkeits- reaktionen Grad ≥ 3	0/1311 (0,0)	0/1306 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Schwerwiegende Überempfindlichkeits- reaktionen	0/1311 (0,0)	0/1306 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Datenschnitt 01.07.2021					
Reaktionen an der Injektionsstelle Grad ≥ 3	0/1439 (0,0)	0/1428 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle	0/1439 (0,0)	0/1428 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Überempfindlichkeits- reaktionen Grad ≥ 3	0/1439 (0,0)	0/1428 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Schwerwiegende Überempfindlichkeits- reaktionen	0/1439 (0,0)	0/1428 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte B

Studie COV-2069	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR ^b	OR	ARR
	Personen mit Ereignis, n/N (%)				
Datenschnitt 11.03.2021					
Reaktionen an der Injektionsstelle Grad ≥ 3	0/155 (0,0)	0/156 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle	0/155 (0,0)	0/156 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Überempfindlichkeits- reaktionen Grad ≥ 3	0/155 (0,0)	0/156 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Schwerwiegende Überempfindlichkeits- reaktionen	0/155 (0,0)	0/156 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Datenschnitt 01.07.2021					
Reaktionen an der Injektionsstelle Grad ≥ 3	0/165 (0,0)	0/170 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle	0/165 (0,0)	0/170 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Überempfindlichkeits- reaktionen Grad ≥ 3	0/165 (0,0)	0/170 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Schwerwiegende Überempfindlichkeits- reaktionen	0/165 (0,0)	0/170 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
^a Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
^b Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					

Beschreibung der Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“ in Kohorte A und B (siehe auch Anhang 4-G)

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse sind UE der Prüfmedikation, die auf Basis toxikologischer Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert wurden.

Als UE von speziellem Interesse wurden Reaktionen an der Einstichstelle oder Überempfindlichkeitsreaktionen Grad ≥ 3 definiert, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Anaphylaxie, Larynx-/Pharynxödem, schwerer Bronchospasmus, Brustschmerz, Krampfanfall, oder schwere Hypotension.

Reaktionen an der Injektionsstelle Grad ≥ 3

Reaktionen an der Injektionsstelle Grad ≥ 3 traten in keiner der beiden Kohorten auf.

Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle

Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle Grad ≥ 3 traten in keiner der beiden Kohorten auf.

Überempfindlichkeitsreaktionen Grad ≥ 3

Überempfindlichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle Grad ≥ 3 traten in keiner der beiden Kohorten auf.

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle traten in keiner der beiden Kohorten auf.

Zusammenfassung der generellen und spezifischen Verträglichkeit

Insgesamt zeigte sich ein günstiges Sicherheitsprofil von Casirivimab/Imdevimab mit einer sehr niedrigen Anzahl an Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen. Diese waren in der überwiegenden Mehrzahl nicht höhergradig, nicht schwerwiegend und nur vorübergehend. Dieses günstige Sicherheitsprofil zeigte sich konsistent sowohl bei der allgemeinen als auch bei der spezifischen Verträglichkeit. Die allgemein signifikant überlegene Verträglichkeit bei den unerwünschten Ereignissen spiegelt die überlegene Wirksamkeit Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT wieder. Es wurden keine produkt-spezifischen Nebenwirkungen registriert. Casirivimab/Imdevimab kann daher ohne Sicherheitsbedenken verabreicht werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-51. Eine detaillierte Übersicht der Subgruppen und die Begründung für die Wahl der Trennpunkte findet sich in 4.2.5.5.

Tabelle 4-52 zeigt eine Übersicht der Interaktionstests der Hauptanalysen. Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-51: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus Studie COV-2069

Subgruppe	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Geschlecht	✓	✓	✓	✓
Alter	✓	✓	✓	✓
Region	✓	✓	✓	✓
BMI	✓	✓	✓	n.d.
Studienteilnehmer:innen in Kohorte B	✓	✓	✓	n.d.
Haushaltsgröße	✓	✓	✓	n.d.
Risikofaktor	✓	✓	✓	n.d.
Ethnie	✓	✓	✓	n.d.
Ethnische Gruppe	✓	✓	✓	n.d.
Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen	✓	✓	✓	n.d.
SARS-CoV-2 Testergebnis	✓	✓	✓	n.d.
Serostatus	✓	✓	✓	n.d.
n.d.: nicht durchgeführt				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-52 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-52: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021)

– Kohorte A

Studie COV-2069	Geschlecht	Alter	Region	BMI	Studienteilnehmer:innen in Kohorte B	Haushaltsgröße	Risikofaktor	Ethnie	Ethnische Gruppe	Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen	SARS-CoV-2 Testergebnis	Serostatus
Mortalität												
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Morbidität												
Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)	0,4080	0,5374	0,7939	0,2039	0,6326	0,6463	0,4348	n.i.	0,6896	0,9731	n.i.	0,3051
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)	0,433	n.i.	n.i.	0,2039	n.i.	0,8945	0,6862	n.i.	0,8283	n.i.	n.i.	n.i.
Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie COV-2069	Geschlecht	Alter	Region	BMI	Studienteilnehmer:innen in Kohorte B	Haushaltsgröße	Risikofaktor	Ethnie	Ethnische Gruppe	Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen	SARS-CoV-2 Testergebnis	Serostatus
Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19	0,982	0,4184	0,994	0,4492	0,4359	0,33	0,2055	0,7502	0,2921	0,9508	0,8065	0,0957
Verträglichkeit												
Anteil der Personen mit UE	0,6605	0,4811	0,187	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Personen mit UE Grad 3	0,5075	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Personen mit UE Grad 4	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Personen mit UE Grad 5	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3	0,3847	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie COV-2069	Geschlecht	Alter	Region	BMI	Studienteilnehmer:innen in Kohorte B	Haushaltsgröße	Risikofaktor	Ethnie	Ethnische Gruppe	Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen	SARS-CoV-2 Testergebnis	Serostatus
Anteil der Personen mit SUE	0,0882	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. n.i.: nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als zehn Personen beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als zehn Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. n.d.: nicht durchgeführt</p>												

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es gab keine Subgruppenanalysen der Hauptanalysen mit signifikantem Interaktionsterm. Eine Darstellung aller durchgeführten Subgruppenanalysen mit Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen sowie aller durchgeführten Subgruppenanalysen des ersten Datenschnitts befindet sich in Anhang 4-G.

Der folgende Algorithmus findet Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die in jedem Fall auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu werden zwei Kriterien näher untersucht:

a) Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-53 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar.

Tabelle 4-53: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau in der Studie COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021)

Studie COV-2069	Anzahl durchgeführter Tests					Anzahl Interaktionen					Anzahl falsch positiver Test- ergebnisse bei $\alpha=0,05^a$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen ^b
	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit	Gesamt	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit	Gesamt		
Geschlecht	0	2	1	4	7	0	0	0	0	0	1	nein
Alter	0	1	1	1	3	0	0	0	0	0	1	nein
Region	0	1	1	1	3	0	0	0	0	0	1	nein
BMI	0	2	1	-	3	0	0	0	-	0	1	nein
Studienteilnehmer:innen in Kohorte B	0	1	1	-	2	0	0	0	-	0	1	nein
Haushaltsgröße	0	2	1	-	3	0	0	0	-	0	1	nein
Risikofaktor	0	2	1	-	3	0	0	0	-	0	1	nein
Ethnie	0	0	1	-	1	0	0	0	-	0	1	nein
Ethnische Gruppe	0	2	1	-	3	0	0	0	-	0	1	nein
Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen	0	1	1	-	2	0	0	0	-	0	1	nein
SARS-CoV-2 Testergebnis	0	0	1	-	1	0	0	0	-	0	1	nein

Studie COV-2069	Anzahl durchgeführter Tests					Anzahl Interaktionen					Anzahl falsch positiver Test- ergebnisse bei $\alpha=0,05^a$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen ^b
	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit	Gesamt	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit	Gesamt		
Serostatus	0	0	1	-	1	0	0	0	-	0	1	nein

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.
^a Anzahl zu erwartender falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, gerundet auf die nächstgrößere natürliche Zahl.
^b Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

b) Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurde keine Subgruppe als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. In allen untersuchten Tests auf Heterogenität gab es keine Fälle mit qualitativer Interaktion (signifikante Effektschätzer in einzelnen Subgruppenkategorien, die in unterschiedliche Richtung zeigen).

Fazit:

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-54: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
COV-2069	ja	ja	nein	ja [39-41]	ja [34-38]	ja [32; 33]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen mit der Qualität eines „Belegs“, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis von einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem „Beleg“ entspricht. Gemäß dem IQWiG Methodenpapier [7] werden Anforderungen zur Anzahl der Patient:innen und den Zentren, dem p-Wert der beobachteten Effektschätzer sowie der Konsistenz der Effekte in (Teil-) Populationen und zwischen den Endpunkten gestellt. Die Studie COV-2069 beinhaltet pro Arm über 1000 Personen in weit über zehn Zentren. Die beobachteten Effektschätzer haben

weitestgehend einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$) und die Ergebnisse innerhalb der Studie sind konsistent für alle relevanten Endpunkte.

Aus Sicht von Roche gibt es für die Beurteilung der Belastbarkeit einer Studie noch weitere wichtige Kriterien. Im Folgenden werden neben den IQWiG Anforderungen auch die Anforderungen basierend auf der „CPMP: Points to consider on application with: 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study“ überprüft, die an eine einzelne Studie gestellt werden, um die Ergebnissicherheit „Beleg“ zu erreichen [9]. Diese CPMP-Richtlinie wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen als relevant angesehen und auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

Interne Validität („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben.“)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie COV-2069 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte und verblindete, klinische Studie handelt (Anhang 4-F). Darüber hinaus beinhaltet die Studie COV-2069 patient:innenrelevante Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ist niedrig).

Externe Validität („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein.“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität [46]. Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation ähnlich jenen in der Studienpopulation sind. Da es sich damit vor allem um den Bereich des fachlichen Ermessens handelt, wird die Frage wie folgt operationalisiert:

- (i) Versorgungskontext: Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Können die Studienpatient:innen als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten?
- (ii) Innerhalb der Studie: Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

Ad (i): Die Studienpopulation der Studie COV-2069 ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patient:innencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Bezug auf alle für wichtig erachteten Kovariablen dargelegt.

Ad (ii): Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.2 wurde keine Subgruppe als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ein homogenes Bild und es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

Statistische Signifikanz („Für den Grad der statistischen Signifikanz ist ein Niveau von $< 5\%$ nötig.“)

Für die relevanten Wirksamkeitsendpunkte „Anteil der Patient:innen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“ und „Anteil der Patient:innen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ (und alle ergänzenden Analysen) liegen statistisch signifikante Vorteile von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT vor. Die beobachteten Effektschätzer haben einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$). Die Endpunkte „Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ sowie „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ zeigen auch einen statistisch signifikanten Vorteil von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT.

Klinische Relevanz („Endpunkte müssen ein patientenrelevantes Ereignis beschreiben.“)

Alle für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte sind valide und patient:innenrelevant und wurden auch von der EMA als solche anerkannt. Die statistisch signifikante Risikoreduktion für den „Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“ um 62 % (RR = 0,38; 95 %-KI [0,28; 0,51]) sowie um 81 % für den „Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ (RR = 0,19; 95 %-KI [0,11; 0,32]) stellt eine deutliche Verbesserung durch eine einmalige Gabe von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT dar. Der Endpunkt „Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ weist auch eine klinisch relevante Risikoreduktion von 92 % auf (RR = 0,08; 95 %-KI [0,01; 0,62]). Zudem zeigt sich für Casirivimab/Imdevimab ein günstiges Sicherheitsprofil, sowohl bei der allgemeinen als auch bei der spezifischen Verträglichkeit.

Datenqualität („Die Studie wurde nach etablierten und anerkannten Richtlinien durchgeführt.“)

Die Studie COV-2069 wurde in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH Good Clinical Practice (GCP) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt [47]. Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards bei der Datenqualität.

Interne Konsistenz („Ähnliche Effekte zeigen sich in allen relevanten Endpunkten sowie in den verschiedenen vordefinierten Subgruppen.“)

Bei allen Endpunkten zur Vermeidung einer SARS-CoV-2-Infektion liegen statistisch signifikante sowie klinisch relevante Vorteile von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT in einer über diese Endpunkte vergleichbaren, konsistenten Größenordnung vor.

Zudem kann in der Gesamtschau nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung für keine der vordefinierten Subgruppen von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert. Subgruppenergebnisse werden ausführlich in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 diskutiert.

Die interne Konsistenz ist damit aufgrund der ähnlichen Ergebnisse der relevanten Wirksamkeitsendpunkte sowie der ähnlichen Effekte in verschiedenen vordefinierten Subgruppen gegeben.

Effekte der Studienzentren („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße.“)

An der vorliegenden Studie waren viele kleine Zentren beteiligt: 106 Zentren, von denen nur 28 mehr als neun Patient:innen rekrutierten. Sind die Patient:innenzahlen pro Zentrum und Studienarm derart niedrig, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht übermäßig zu vergrößern. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Somit ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: USA und Ex-USA (Rumänien und Republik Moldau). Die regionalen Einheiten waren Bestandteil der statistischen Analysemodelle, sodass für mögliche Effekte, die auf die Variable „Land“ zurückzuführen sind, korrigiert wurde. Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativ oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte.

Hypothesen-Plausibilität („Die getestete Hypothese ist plausibel.“)

Die Studie COV-2069 ist eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zu Placebo. Da in beiden Armen zudem der Therapiestandard als Teil der Medikation eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

Fazit

Die vorliegende Studie COV-2069 beinhaltet über 1000 Personen je Behandlungsarm mit über zehn Zentren, die beobachteten Effektschätzer haben weitestgehend einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$), die Ergebnisse innerhalb der Studie sind konsistent und erfüllen somit die Anforderungen des IQWiG [7]. Zusätzlich sind alle Anforderungen der

CPMP-Richtlinie für die Einreichung einer pivotalen Studie erfüllt [9]. Die Studie COV-2069 ist damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Eine COVID-19-Erkrankung weist verschiedene Manifestationen auf und reicht von einer milden Erkrankung des oberen Respirationstraktes bis hin zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit akutem respiratorischem Versagen, Sepsis, Multiorganversagen und Tod. Die allgemeinen Symptome von COVID-19 sind eher unspezifisch und ähneln denen vieler anderer Atemwegsinfekte. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Fatigue und trockener Husten. Weitere Symptome sind Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns, Schnupfen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kurzatmigkeit und Halsschmerzen. Komplikationen von COVID-19 zeigen sich in verschiedenen Organsystemen, in denen sich SARS-CoV-2 vermehren kann [48]. Darüber hinaus werden, sowohl nach schweren, als auch nach milden COVID-19-Verläufen, lang anhaltende gesundheitliche Einschränkungen beobachtet. Diese werden als Long-COVID (langanhaltende Symptome oder Beschwerden > vier bis 12 Wochen nach der akuten Erkrankung) oder Post-COVID (Symptome oder Beschwerden > 12 Wochen

nach der akuten Erkrankung) bezeichnet [49]. Die Symptome umfassen dabei u. a. Fatigue, Kurzatmigkeit, Muskelschwäche und Schmerzen und kognitive Fehlleistungen, die sich im allgemeinen auf den Tagesablauf auswirken [50].

Obwohl seit Dezember 2020 bis heute insgesamt fünf Impfstoffe durch die EMA (Stand der Information: 10.02.2022) zugelassen wurden und damit schwere Verläufe bei geimpften Personen verhindert werden können und somit ein wesentlicher Schritt in der Pandemiebekämpfung geleistet wurde, sind Personen mit bestimmten Grunderkrankungen (z. B. angeborene oder erworbene Immundefizienz bzw. Immunsuppression, chronisches Nierenversagen) oder bestehenden Therapien (z. B. immunsupprimierende oder immunmodulierende Therapie, u. a. bei Autoimmunerkrankungen und zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Stammzell- oder Organtransplantation oder antineoplastische Therapien bei Krebserkrankungen) trotz Impfung nicht ausreichend vor einem möglichen schweren Verlauf geschützt [51-57]. Für diese Patient:innen sind antivirale Medikamente wichtig, die zur Prophylaxe eingesetzt werden können und effektiv (symptomatische) Infektionen verhindern und gerade diese Risikogruppen vor schweren Verläufen bewahren können. Casirivimab/Imdevimab ist die erste Kombination monoklonaler neutralisierender Antikörper (nAb, Neutralizing Antibody), die zur Prophylaxe einer COVID-19-Erkrankung zur Verfügung steht. Durch Bevorratung des BMG stand Casirivimab/Imdevimab bereits vor Zulassung durch die EMA in der klinischen Versorgung zur Verfügung und wurden auch durch die Therapieempfehlungen der COVRIIN-Gruppe zur Prophylaxe bei z. B. vorliegender Immunsuppression unter Berücksichtigung der aktuellen epidemiologischen Situation und des individuellen Expositionsrisikos gegenüber Omikron und andere VOC empfohlen (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.1) [10].

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie COV-2069. Die Studie schloss Erwachsene und Jugendliche ein, die im eigenen Haushalt Kontakt zu einer SARS-CoV-2-infizierten Person (= Indexfall) hatten, die an COVID-19 erkrankt war (symptomatische SARS-CoV-2-Infektion). Es konnten Personen eingeschlossen werden, die zur Baseline-Visite per zentral durchgeführtem RT-qPCR-Test positiv oder negativ auf SARS-CoV-2 getestet wurden, im selben Haushalt mit dem Indexfall lebten, keine COVID-19-Symptome aufwiesen und vor Screening-Visite bislang nie positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden waren. Der Einschluss musste zudem innerhalb von 96 Stunden nach Probenentnahme für den diagnostischen Test des Indexfalls erfolgen.

Es wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in die Studie aufgenommen. Die Randomisierung auf Casirivimab/Imdevimab oder Placebo erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 stratifiziert nach Zentrum, Testergebnis des lokalen diagnostischen Tests auf SARS-CoV-2 und Altersgruppen (≥ 12 bis < 18 Jahre, ≥ 18 bis < 50 Jahre oder ≥ 50 Jahre). Die Zuteilung zu den Kohorten, auf denen auch die Datenanalyse beruht, erfolgte auf der Grundlage des zentralen Testergebnisses der SARS-CoV-2-RT-qPCR: Kohorte A (negativer RT-qPCR-Test zur Baseline-Visite) und Kohorte B (positiver RT-qPCR-Test zur Baseline-Visite). Die Studienteilnehmer:innen erhielten zur Baseline-Visite einmalig

eine Dosis der Studienmedikation Casirivimab/Imdevimab (1200 mg, s.c.) oder Placebo. Untersuchungen zur Wirksamkeit u.a. durch regelmäßige Nasopharynxabstriche zur Testung auf SARS-CoV-2 und zur Sicherheit erfolgte innerhalb der EAP von Tag 1 bis Tag 29; dem schloss sich eine siebenmonatige Follow-Up-Phase an. Es gab zwei Analysepopulation in der Studie COV-2069: Die Analysepopulation FAS-A umfasst alle in die Kohorte A der Studie COV-2069 randomisierten Personen ab 12 Jahren, die zu Studienbeginn einen negativen SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test (gemäß zentraler Testung) hatten und seropositiv oder seronegativ waren, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Analysepopulation FAS-B umfasst alle in die Kohorte B der Studie COV-2069 randomisierten Personen ab 12 Jahren, die zu Studienbeginn einen positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test (gemäß zentraler Testung) hatten, asymptomatisch, und seropositiv oder seronegativ waren, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht.

Aufgrund des Informationsgewinns über die Zeit und die zusätzlich eingeschlossenen Personen wird der zweite Datenschnitt vom 01.07.2021 als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Dieser Datenschnitt wurde von der FDA gefordert und umfasste 1174 (Casirivimab/Imdevimab) bzw. 1143 (Placebo) Personen in der FAS-A und 165 (Casirivimab/Imdevimab) bzw. 171 (Placebo) Personen in der FAS-B. Die ersten 554 Teilnehmer:innen wurden dem Administrative Assessments (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) zugeordnet, eine erste deskriptive Analyse zur Bewertung der Studienannahmen. Diese Teilnehmer wurden von der primären Wirksamkeitsanalyse für Kohorte A ausgeschlossen, aber in der Sicherheitsanalyse als Teil der SAF-A mit einbezogen. Damit beinhaltet die SAF-A 1439 Personen im Casirivimab/Imdevimab Arm und 1428 Personen im Placebo Arm, die SAF-B 165 Personen im Casirivimab/Imdevimab Arm und 170 Personen im Placebo Arm. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Aufgrund der hinreichend großen Vergleichbarkeit der Patient:innencharakteristika der Studienpopulation und der für eine SARS-CoV-2-Infektion suszeptiblen deutschen Bevölkerung ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext grundsätzlich gegeben (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die bisherige Erfahrung zum Infektionsgeschehen in der Pandemie hat gezeigt, dass neue Virusvarianten fortwährend entstehen und sich rasch (weltweit) verbreiten (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1 und Abbildung 4-2). Wenn man die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf die jeweilig vorherrschende Virusvariante bezieht, resultierte daraus eine Nutzenbewertung im Lauf der Zeit, die gleichzeitig immer nur eine Momentaufnahme darstellen kann. Um dieser dynamischen Situation Rechnung zu tragen, erscheint eine auf eine Virusvariante (und die respektive Neutralisationsfähigkeit von Casirivimab/Imdevimab) und ihre Behandlung gestützte Betrachtungsweise sinnvoller.

Hieraus ergeben sich zwei Fallkonstellationen: 1. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante und 2. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante wie z. B. Omikron nicht (für eine Übersicht der Neutralisationsfähigkeit von Casirivimab/Imdevimab gegenüber den verschiedenen Virusvarianten vgl. Modul 2). Im ersten Fall kann

Casirivimab/Imdevimab erfolgreich angewendet werden, während im zweiten Fall Casirivimab/Imdevimab gemäß den Hinweisen in den Therapieempfehlungen der Fachgruppe-COVRIIN bzw. den Hinweisen des Paul-Ehrlich-Instituts und den Hinweisen in der Fachinformation nicht angewendet wird [2-4; 10].

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

Die vorliegende Studie COV-2069 beinhaltet über 1000 Personen je Behandlungsarm mit über zehn Zentren, die beobachteten Effektschätzer haben weitestgehend einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$), die Ergebnisse innerhalb der Studie sind konsistent und erfüllen somit die Anforderungen des IQWiG [7]. Zusätzlich sind alle Anforderungen der CPMP-Richtlinie für die Einreichung einer pivotalen Studie erfüllt [9]. Die Studie COV-2069 ist damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

In der folgenden Tabelle werden die Studienergebnisse zu patient:innenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit zusammengefasst und Aussagesicherheit sowie Ausmaß des Zusatznutzens von Casirivimab/Imdevimab auf Basis der Ergebnisse der Studie COV-2069 dargestellt:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-66: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus Studie COV-2069 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kohorte A und Kohorte B

Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab	Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab
Kohorte A (negativer RT-qPCR zu Studienbeginn)			Kohorte B (positiver RT-qPCR zu Studienbeginn, asymptomatisch)		
<i>Morbidität</i>					
Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)	RR = 0,38 [0,28; 0,51] < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen		-	
Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)	Hedges' g = -0,37 [-0,45; -0,28] < 0,0001	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>		-	
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)	RR = 0,19 [0,11; 0,32] < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)	RR = 0,61 [0,43; 0,88] 0,0063	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)	RR = 0,09 [0,03; 0,29] < 0,0001	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>	Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)	RR = 0,40 [0,20; 0,80] 0,0068	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)	RR = 0,14 [0,07; 0,29] < 0,0001	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>	Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition)	RR = 0,60 [0,41; 0,88] 0,0065	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab	Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab
Kohorte A (negativer RT-qPCR zu Studienbeginn)			Kohorte B (positiver RT-qPCR zu Studienbeginn, asymptomatisch)		
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)	Hedges' g = -0,21 [-0,30; -0,13] < 0,0001	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>			
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition)	Hedges' g = -0,15 [-0,23; -0,07] < 0,0001	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>			
Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC Definition)	Hedges' g = -0,20 [-0,28; -0,11] < 0,0001	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>			
Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache	RR = 0,08 [0,01; 0,62] 0,0016	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen			
Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19	RR = 0,08 [0,01; 0,62] 0,0016	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab	Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab
Kohorte A (negativer RT-qPCR zu Studienbeginn)			Kohorte B (positiver RT-qPCR zu Studienbeginn, asymptomatisch)		
Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19	Hedges' g = -0,13 [-0,21; -0,05] 0,002	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>	Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19	Hedges' g = -0,29 [-0,50; -0,07] 0,009	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19	Hedges' g = -0,15 [-0,23; -0,07] 0,0003	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19	Hedges' g = -0,25 [-0,46; -0,03] 0,024	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Verträglichkeit					
Anteil der Personen mit UE	RR = 0,78 [0,70; 0,87] < 0,0001	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	Anteil der Personen mit UE	RR = 0,68 [0,53; 0,87] 0,0022	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Gesamtzusatznutzen	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen				
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

Aus den in Tabelle 4-66 dargestellten deutlichen Vorteilen ergibt sich der im Folgenden dargestellte klinisch relevante Zusatznutzen einer Therapie mit Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT „Beobachtendes Abwarten“.

Mortalität

Gesamtüberleben

Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29

Todesfälle traten in der Kohorte A und in der Kohorte B bis einschließlich Tag 29 weder im Casirivimab/Imdevimab noch im Placebo-Arm auf.

Kohorte A

Bis Tag 225 verstarben in der Kohorte A 3/1174 (0,3 %) Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm im Vergleich zu 1/1143 (0,1 %) Personen unter Placebo. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,6248$).

Kohorte B

Todesfälle traten in der Kohorte B bis einschließlich Tag 225 weder im Casirivimab/Imdevimab noch im Placebo-Arm auf.

In Bezug auf den Endpunkt „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ liegt kein Zusatznutzen vor.

Morbidität

Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) und Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)

Kohorte A

Casirivimab/Imdevimab reduziert in der Kohorte A statistisch signifikant das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) nach Risikokontakt um 62 % im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$). Die kumulative Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) wird durch Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um 247 Wochen ($p < 0,0001$) verkürzt.

Eine COVID-19-Erkrankung weist verschiedene Manifestationen auf und reicht von einer milden Erkrankung des oberen Respirationstraktes bis hin zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit akutem respiratorischem Versagen, Sepsis, Multiorganversagen und Tod. Personen mit hohem Alter (ab ca. 50–60 Jahren), mit bestimmten Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Herz-Kreislaufkrankungen, chronische Nieren- und Lungenerkrankungen, Immunsuppression oder -defizienz, Krebs, Trisomie-21, Adipositas), Schwangere und Raucher haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Zudem sind trotz der in Deutschland zur Verfügung stehender Impfstoffe, bestimmte Personengruppen aufgrund von sehr hohem Alter oder Grunderkrankungen, die mit einer fehlenden oder stark verminderten

Impfantwort einhergehen, nicht vor einer COVID-19-Erkrankung mit potenziell schwerem Verlauf geschützt.

Eine Vermeidung einer SARS-CoV-2-Infektion, die mit weiteren potenziellen Komplikationen verbunden sein kann, ist daher das wichtigste therapeutische Ziel einer Postexpositionsprophylaxe und patient:innenrelevant.

Für den Endpunkt „Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“ liegt ein „Beleg“ für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) und Anzahl der Wochen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)

Kohorte A

Das Risiko eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) zu entwickeln war für Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo ebenfalls statistisch signifikant um 81 % reduziert ($p < 0,0001$). Der Behandlungseffekt in Bezug auf die Entwicklung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion ist konsistent und unabhängig von der verwendeten Definition einer COVID-19-Erkrankung. Die kumulative Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) wird durch Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um 312,43 Wochen im Vergleich zu Placebo verkürzt ($p < 0,0001$). Auch hier ist der Behandlungseffekt unabhängig von der verwendeten Definition einer COVID-19-Erkrankung. Betrachtet man ausschließlich die Personen, die eine RT-qPCR-bestaätigte Infektion mit SARS-CoV-2 haben, so liegt für die Anzahl der Wochen mit symptomatischer Infektion (breite Definition) im Casirivimab/Imdevimab-Arm der Mittelwert bei 1,59 Wochen vs. 4,31 Wochen im Placebo-Arm, was einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,54 [-1,09; 0,02] (Hedges' g) entspricht (siehe Anhang 4-G).

Kohorte B

Casirivimab/Imdevimab reduziert statistisch signifikant das Risiko einer symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) um 39 % im Vergleich zu Placebo auch bei Personen, die bereits zu Studienbeginn positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden ($p = 0,0063$). Der Behandlungseffekt ist konsistent unabhängig von der verwendeten Definition für eine COVID-19-Erkrankung (enge Definition und CDC-Definition). Die Anzahl der Wochen mit symptomatischer Infektion (breite Definition) liegt im Mittel für Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo bei 0,88 Wochen vs. 1,68 Wochen. Dies entspricht einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,17 [-0,39; 0,04] (Hedges' g).

Eine COVID-19-Erkrankung weist verschiedene Manifestationen auf und reicht von einer milden Erkrankung des oberen Respirationstraktes bis hin zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit akutem respiratorischem Versagen, Sepsis, Multiorganversagen und Tod. Die allgemeinen Symptome von COVID-19 sind eher unspezifisch und ähneln denen vieler anderer respiratorischer Infektionen. Sie umfassen u.a. Fieber, Fatigue, trockener Husten, Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns, Kopfschmerzen, Schnupfen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kurzatmigkeit und Halsschmerzen. Bei schweren Verläufe kommen Pneumonien

hinzu, die bis zu einem ARDS fortschreiten [12] und weitere Komplikationen, wie beispielsweise Thromboembolien, kardiovaskuläre Ereignisse [13], akutes Nierenversagen [14], Superinfektionen und ein Hyperinflammationssyndrom auftreten können [16; 17]. Trotz der in Deutschland zur Verfügung stehender Impfstoffe, sind bestimmte Personengruppen aufgrund von sehr hohem Alter oder Grunderkrankungen, die mit einer fehlenden oder stark verminderten Impfantwort einhergehen, nicht vor einer COVID-19-Erkrankung mit potenziell schwerem Verlauf geschützt.

Eine Vermeidung einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung mit weiteren potenziellen Komplikationen ist daher ein wichtiges therapeutische Ziel einer Postexpositionsprophylaxe und patient:innenrelevant.

Für den Endpunkt „Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache

Insgesamt war die Inzidenz für Ereignisse „Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch, Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ in beiden Kohorten der Studie COV-2069 sehr niedrig.

Kohorte A

In der Hauptanalyse der Kohorte A zeigt Casirivimab/Imdevimab gegenüber Placebo einen statistisch signifikanten Vorteil. Unter Casirivimab/Imdevimab hatten Personen ein um 92 % vermindertes Risiko für „Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ (RR = 0,08; 95 %-KI [0,01; 0,62]; $p = 0,0016$).

Für den Endpunkt „Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19“ wurden im Casirivimab/Imdevimab-Arm ein Ereignis (1/1174) gemeldet, im Placebo-Arm 12 Ereignisse (12/1143).

Kohorte B

Im Casirivimab/Imdevimab-Arm gab es in der Kohorte B bei keinem der 165 Studienteilnehmer:innen ein Ereignis für „Hospitalisierung, Notaufnahme oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“, im Vergleich zum Placebo-Arm mit 9/171 Studienteilnehmer:innen mit entsprechendem Ereignis ($p = 0,0035$).

Die Behandlung in der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung erfolgen vor allem aufgrund einer ausgeprägten respiratorischen Symptomatik mit Atemnot. Gemäß dem RKI werden in Deutschland in etwa ein Zehntel der registrierten COVID-19-Fälle hospitalisiert [21]. Bei etwa einem Drittel der hospitalisierten Patient:innen in Deutschland wurde aufgrund des weiteren Fortschreitens der COVID-19 eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich [22]. Neben der Komplikation einer beatmungspflichtigen Pneumonie, können bei Patient:innen, die

aufgrund einer COVID-19 hospitalisiert werden, weitere Komplikationen (z. B. Thromboembolien, kardiovaskuläre Erkrankungen, akutes Nierenversagen und Hyperinflammationssyndrom) auftreten. Insgesamt ist somit eine Hospitalisierung mit einem hohen Risiko zu versterben assoziiert [21].

Die Inanspruchnahme medizinischer Hilfe in Form eines Notfallambulanz- oder eines Notaufnahmebesuches geht mit schwerwiegenderen Symptomen einer COVID-19 einher, die nicht mehr ohne ärztliche Betreuung in häuslicher Isolation sicher behandelt werden können. Im Rahmen einer PEP stellt die Verhinderung einer Infektion bzw. die Verhinderung der Erkrankung und damit auch schwerwiegendere Symptome, die ärztlich behandelt werden müssen, ein wichtiges Therapieziel dar. Ebenso ist die Verhinderung eines weiteren Fortschreitens hin zu einer schweren oder sogar kritischen COVID-19-Erkrankung, die eine Hospitalisierung erfordert, ein wichtiges Therapieziel.

In Bezug auf den Endpunkt „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ liegt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19

Kohorte A

Niemand aus dem Casirivimab/Imdevimab-Arm, jedoch eine Person im Placebo-Arm musste aufgrund von COVID-19 im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation behandelt werden (vgl. „Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19“). Die Verweildauer lag hier bei 11 Tagen, was einem Mittel von 0,08 Tagen und einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,115 [-0,42; 0,20] (Hedges' g) (siehe Anhang 4-G).

Kohorte B

Im Placebo-Arm lag die „Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19“ bei 47 Tagen (4/171 Personen). Für den Endpunkt „Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche aufgrund von COVID-19“ wurde im Casirivimab/Imdevimab-Arm kein Ereignis gemeldet, im Placebo-Arm 7 Ereignisse (von 7/171 Personen).

Eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder sogar die Aufnahme auf eine Intensivstation geht mit einem schweren oder kritischen Krankheitsverlauf einer COVID-19 und Komplikationen der Erkrankung, wie bspw. eine beatmungspflichtige Pneumonie, Thromboembolien, kardiovaskuläre Erkrankungen, akutem Nierenversagen und Hyperinflammationssyndrom einher. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bzw. Aufenthaltes auf der Intensivstation spiegelt ebenfalls die Schwere der Erkrankung wider und ist somit patient:innenrelevant.

Für den Endpunkt „Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19“ liegt kein Zusatznutzen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19

Kohorte A

Casirivimab/Imdevimab reduziert statistisch signifikant die „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ im Vergleich zu Placebo in der Kohorte A. Die kumulative „Anzahl an Tagen mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ lag im Casirivimab/Imdevimab-Arm bei 168 Tagen vs. 592 Tagen im Placebo-Arm. Im Mittel betrug die „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ bei Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm 0,14 Tage, im Placebo-Arm im Mittel 0,52 Tage, was einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,15 [-0,23; -0,07] (Hedges' g) entspricht. Bezogen auf die Personen, die tatsächlich eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion hatten, ergibt sich ein Mittel von 3 Tagen im Casirivimab/Imdevimab-Arm und ein Mittel von 4,08 Tagen im Placebo-Arm, was einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,15 [-0,46; 0,16] (Hedges' g) entspricht (siehe Anhang 4-G).

Kohorte B

Die kumulative „Anzahl an Tagen mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ lag in Kohorte B im Casirivimab/Imdevimab-Arm bei 656 Tagen vs. 1053 Tagen im Placebo-Arm. Bei Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm lag die „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ im Mittel bei 3,98 Tage, im Placebo-Arm im Mittel bei 6,16 Tage, was einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,25 [-0,46; -0,03] (Hedges' g) entspricht. Bezogen auf die Personen, die tatsächlich eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion hatten, ergibt sich ein Mittel von 4,17 Tagen im Casirivimab/Imdevimab-Arm und ein Mittel von 6,35 Tagen im Placebo-Arm, was einer standardisierten Mittelwertdifferenz von -0,24 [-0,47; -0,02] (Hedges' g) entspricht (siehe Anhang 4-G).

Die Symptome einer akuten COVID-19, sowie längerfristige Symptome, die über die akute Erkrankung hinausgehen, können für die Patient:innen sehr belastend sein und die Ausübung der täglichen Verpflichtungen beeinflussen. Die Erhebung über die "Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19" stellt somit für Patient:innen mit COVID-19 einen therapiesensitiven Aspekt der Lebensqualität dar.

Für den Endpunkt „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Verträglichkeit

Anteil der Personen mit UE

Kohorte A

Ein UE jeglichen Grades wurde bei 26,9 % der Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm vs. 34,6 % der Personen im Placebo-Arm dokumentiert (RR = 0,78; 95 %-KI [0,70; 0,87]; $p < 0,0001$).

In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der aufgetretenen UEs vorübergehend (86,4 % vs. 88,7 %). Die häufigsten SOCs waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (12,0 % vs. 21,6 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5,8 % vs. 4,8 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (3,6 % vs. 5,3 %) (siehe Anhang 4-G).

Der überwiegende Anteil der aufgetretenen UEs waren Grad 1 und 2. Ein UE Grad ≥ 3 wurde bei 1,5 % der Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 2,0 % der Personen im Placebo-Arm dokumentiert. Gleichmaßen kam es bei den allermeisten Patient:innen zu nicht-schwerwiegenden Ereignissen. (schwerwiegend: Casirivimab/Imdevimab: 1,4 %; Placebo: 1,5 %).

Kohorte B

Ein UE jeglichen Grades wurde bei 35,2 % der Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm vs. 51,8 % der Personen im Placebo-Arm dokumentiert (RR = 0,68; 95 %-KI [0,53; 0,87]; $p = 0,0022$). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der aufgetretenen UEs vorübergehend (87,1 % vs. 82,1 %).

Die häufigsten SOCs waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (27,9 % vs. 42,4 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (6,1 % vs. 3,6 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (3,0 % vs. 4,1 %) (siehe Anhang 4-G).

Der überwiegende Anteil der aufgetretenen UEs waren Grad 1 und 2. Ein UE Grad ≥ 3 wurde bei 0,6 % der Personen im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 2,9 % der Personen im Placebo-Arm dokumentiert. Gleichmaßen kam es bei den allermeisten Personen zu nicht-schwerwiegenden Ereignissen. (schwerwiegend: Casirivimab/Imdevimab: 0,6 %; Placebo: 2,9 %).

Anteil der Personen mit UE Grad ≥ 3 , UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5

Kohorte A

Unerwünschte Ereignisse Grad 3 wurden bei 17 Personen (1,2 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 24 Personen (1,7 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,70; 95 %-KI [0,38; 1,30]; $p = 0,2603$). Im Casirivimab/Imdevimab-Arm waren 78,8 % der Ereignisse vorübergehend, im Placebo-Arm 96,4 %.

Unerwünschte Ereignisse Grad 4 wurden bei zwei Personen (0,1 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei zwei Personen (0,1 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,99; 95 %-KI [0,14; 7,04]; p = 1,0000).

Unerwünschte Ereignisse Grad 5 wurden bei 3 Person (0,2 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 2 Personen (0,1 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 1,49; 95 %-KI [0,25; 8,89]; p = 1,0000).

Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 wurden bei 22 Personen (1,5 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 28 Personen (2,0 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,78; 95 %-KI [0,45; 1,36]; p = 0,3771).

Kohorte B

Unerwünschte Ereignisse Grad 3 wurden bei einer Person (0,6 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 5 Personen (2,9 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,21; 95 %-KI [0,02; 1,74]; p = 0,2148).

Unerwünschte Ereignisse Grad 4 traten in keinem der beiden Behandlungsarme auf.

Unerwünschte Ereignisse Grad 5 traten in keinem der beiden Behandlungsarme auf.

Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 wurden bei einer Person (0,6 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 5 Personen (2,9 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,21; 95 %-KI [0,02; 1,74]; p = 0,2148). Da in dieser Kohorte keine unerwünschten Ereignisse 4. und 5. Grades auftraten, entspricht dies den Werten für Personen mit unerwünschten Ereignissen Grad 3. Die häufigsten SOCs waren hier „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (0,35 % vs. 0,84 %).

Anteil der Personen mit SUE

Kohorte A

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 20 Personen (1,4 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 22 Personen (1,5 %) im Placebo-Arm auf (RR = 0,90; 95 %-KI [0,49; 1,65]; p = 0,7370).

Kohorte B

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei einer Person (0,6 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 5 Personen (2,9 %) im Placebo-Arm auf (RR = 0,21; 95 %-KI [0,02; 1,74]; p = 0,2148).

Anteil der Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE

In beiden Behandlungsarmen beider Kohorten kam es zu keinem Behandlungsabbruch wegen unerwünschten Ereignissen.

Anteil der Personen mit AESI

In beiden Behandlungsarmen beider Kohorten kam es zu keinem unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse.

Zusammenfassung der generellen und spezifischen Verträglichkeit

Insgesamt zeigte sich ein günstiges Sicherheitsprofil von Casirivimab/Imdevimab mit einer sehr niedrigen Anzahl an Personen mit unerwünschten Ereignissen. Diese waren in der überwiegenden Mehrzahl nicht höhergradig, nicht schwerwiegend und nur vorübergehend. Dieses günstige Sicherheitsprofil zeigte sich konsistent sowohl bei der allgemeinen als auch bei der spezifischen Verträglichkeit. Die allgemein signifikant überlegene Verträglichkeit bei allen unerwünschten Ereignissen spiegelt die überlegene Wirksamkeit Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT wieder. Es wurden keine produkt-spezifischen Nebenwirkungen registriert. Casirivimab/Imdevimab kann daher ohne Sicherheitsbedenken verabreicht werden.

Gesamtschau

Für den Endpunkt „Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)“ liegt ein „Beleg“ für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Für den Endpunkt „Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)“ liegt ein „Beleg“ für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Für den Endpunkt „Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ liegt ein „Beleg“ für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Für den Endpunkt „Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19“ liegt ein „Beleg“ für einen geringen Zusatznutzen vor.

Für die Kategorie „Verträglichkeit“ zeigte sich insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil von Casirivimab/Imdevimab mit einer sehr niedrigen Anzahl an Personen mit unerwünschten Ereignissen.

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

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

In der Gesamtschau liegt für Casirivimab/Imdevimab in der Anwendung als Postexpositionsprophylaxe durch die Vermeidung von Infektionen und Erkrankungen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht nach Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person.*	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
* Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 [3; 4]	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen

behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante. [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am 03.03.2022].
2. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2022. Information für Angehörige aus Gesundheitsberufen. Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve) 120 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung. Stark verminderte Neutralisierungseigenschaften des Volllängen Spike-Proteins der Omikron-Variante durch die Antikörperkombination Casivimab/Imdevimab. [Online]. Verfügbar unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/ronapreve-neutralisationsdaten-omikron.pdf?__blob=publicationFile&v=9 [Zugriff am 11.03.2022].
3. Roche Registration GmbH 2021. Fachinformation Ronapreve® 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
4. Roche Registration GmbH 2021. Fachinformation Ronapreve® 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand März 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-127 Casirivimab/Imdevimab zur Prophylaxe von COVID-19. [Online]. [Zugriff am 07.03.2022].
6. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [Online]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html> [Zugriff am 07.03.2022].
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022 [Online]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> [Zugriff am 03.03.2022].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 16. Dezember 2021, in Kraft getreten am 23.

- März 2022. [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf [Zugriff am 05.04.2022].
9. European Medicines Agency (EMA) 2001. Points To Consider On Application With 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf [Zugriff am 03.03.2022].
 10. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut. [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am 03.03.2022].
 11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 Interim Case Definition, Approved August 5, 2020 [Online]. Verfügbar unter: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/coronavirus-disease-2019-2020-08-05/>.
 12. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M. & Yu, T. 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 475-81.
 13. Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A. & Gottlieb, M. 2020. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, 38, 1504-7.
 14. Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., Hazzan, A. D., Fishbane, S., Jhaveri, K. D. & Abate, M. 2020. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney international*, 98, 209-18.
 15. Uginet, M., Breville, G., Assal, F., Lövblad, K. O., Vargas, M. I., Pugin, J., Serratrice, J., Herrmann, F. R., Lalive, P. H. & Allali, G. 2021. COVID-19 encephalopathy: Clinical and neurobiological features. *Journal of Medical Virology*.
 16. Cummings, M. J., Baldwin, M. R., Abrams, D., Jacobson, S. D., Meyer, B. J., Balough, E. M., Aaron, J. G., Claassen, J., Rabhani, L. E. & Hastie, J. 2020. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*, 395, 1763-70.
 17. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B. & Gu, X. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395, 1054-62.
 18. Augustin, M., Schommers, P., Stecher, M., Dewald, F., Gieselmann, L., Gruell, H., Horn, C., Vanshylla, K., Di Cristanziano, V. & Osebold, L. 2021. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health-Europe*, 6, 100122.

19. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. Kontaktpersonen-Nachverfolgung bei SARS-CoV-2-Infektionen (Stand: 14.01.2021). [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html;jsessionid=1610A7A0CDA4A3FE08D54F12013C9BD7.internet091?nn=13490888 [Zugriff am 02.03.2022].
20. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) (Stand: 28.02.2022). [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html;jsessionid=8E7D4471F8EF60421E975824032F57F2.internet082?nn=13490888 [Zugriff am 02.03.2022].
21. Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C., Voshaar, T., Malzahn, J., Schillinger, G., Klauber, J., Janssens, U., Marx, G. & Weber-Carstens, S. 2020. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 853-62.
22. Schilling, J., Tolksdorf, K., Marquis, A., Faber, M., Pfoch, T., Buda, S., Haas, W., Schuler, E., Altmann, D. & Grote, U. 2021. Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 64, 1093-106.
23. Schilling, J., Lehfeld, A.-S., Schumacher, D., Diercke, M., Buda, S., Haas, W. & Group, R. C.-S. 2020. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring*.
24. Deeks, J. J., Higgins, J. P., Altman, D. G. & Group, C. S. M. 2019. Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 241-84.
25. European Medicines Agency (EMA) 1998. ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96) (Stand: 09.1998) [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf.
26. Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D. & Inglesby, P. 2020. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*, 584, 430.
27. Popkin, B. M., Du, S., Green, W. D., Beck, M. A., Algaith, T., Herbst, C. H., Alsukait, R. F., Alluhidan, M., Alazemi, N. & Shekar, M. 2020. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*, 21, e13128.
28. Nguyen, L. H., Drew, D. A., Graham, M. S., Joshi, A. D., Guo, C.-G., Ma, W., Mehta, R. S., Warner, E. T., Sikavi, D. R. & Lo, C.-H. 2020. Risk of COVID-19 among front-

- line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *The Lancet Public Health*, 5, e475-e83.
29. Food and Drug Administration (FDA) 2016. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/75453/download> [Zugriff am 03.03.2022].
 30. European Medicines Agency (EMA) 1998. ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data - Step 5 - Note for Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (CPMP/ICH/289/95). [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-step-5_en.pdf [Zugriff am 03.03.2022].
 31. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. R10933-10987-COV-20145 First-Step Analysis Report.
 32. O'Brien, M. P., Forleo-Neto, E., Musser, B. J., Isa, F., Chan, K. C., Sarkar, N., Bar, K. J., Barnabas, R. V., Barouch, D. H., Cohen, M. S., Hurt, C. B., Burwen, D. R., Marovich, M. A., Hou, P., Heirman, I., Davis, J. D., Turner, K. C., Ramesh, D., Mahmood, A., Hooper, A. T., Hamilton, J. D., Kim, Y., Purcell, L. A., Baum, A., Kyratsous, C. A., Krainson, J., Perez-Perez, R., Mohseni, R., Kowal, B., DiCioccio, A. T., Stahl, N., Lipsich, L., Braunstein, N., Herman, G., Yancopoulos, G. D. & Weinreich, D. M. 2021. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *The New England journal of medicine*, 385, 1184-95.
 33. O'Brien, M. P., Forleo-Neto, E., Sarkar, N., Isa, F., Hou, P., Chan, K. C., Musser, B. J., Bar, K. J., Barnabas, R. V., Barouch, D. H., Cohen, M. S., Hurt, C. B., Burwen, D. R., Marovich, M. A., Brown, E. R., Heirman, I., Davis, J. D., Turner, K. C., Ramesh, D., Mahmood, A., Hooper, A. T., Hamilton, J. D., Kim, Y., Purcell, L. A., Baum, A., Kyratsous, C. A., Krainson, J., Perez-Perez, R., Mohseni, R., Kowal, B., DiCioccio, A. T., Geba, G. P., Stahl, N., Lipsich, L., Braunstein, N., Herman, G., Yancopoulos, G. D. & Weinreich, D. M. 2022. Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 327, 432-41.
 34. Clinicaltrials.gov Registereintrag 2020. COVID-19 Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults and Adolescents Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay - Nct04452318. [Online]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452318> [Zugriff am 03.03.2022].
 35. EU-CTR Registereintrag 2020. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies in Preventing SARS-Cov-2 Infection in Household Contacts of Individuals Infected with SARS-CoV-2 - 2020-003654-71. [Online]. Verfügbar unter:

- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003654-71 [Zugriff am 03.03.2022].
36. ICTRP Registereintrag 2020. COVID-19 Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults and Adolescents Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay - Nct04452318. [Online]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04452318> [Zugriff am 07.03.2022].
 37. ICTRP Registereintrag 2020. Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults and Adolescents Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay - Euctr2020-003654-71-Gr. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003654-71 [Zugriff am 07.03.2022].
 38. ICTRP Registereintrag 2020. Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay - Euctr2020-003654-71-Ro. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003654-71 [Zugriff am 07.03.2022].
 39. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. R10933-10987-COV-2069 Primary Analyses CSR.
 40. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. R10933-10987-COV-2069 Primary Analysis CSR Addendum 2nd Data Cut-Off.
 41. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. R10933-10987-COV-2069 Primary Analyses CSR Addendum 3rd Data Cut-Off.
 42. European Medicines Agency (EMA) 2021. Response to Agency Questions Relative to Casirivimab and Imdevimab. Questions from EMA on rolling review 4 for Ronapreve®. CLINICAL EMEA/H/C/005814.
 43. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. Aktuelle Situationsberichte, Wochenberichte und COVID-19-Trends im Überblick. [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html [Zugriff am 03.03.2022].
 44. Robert Koch-Institut (RKI) 2022. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (Stand: 03.03.2022). [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-03.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am 12.03.2022].

45. Nextstrain 2022. Genomic epidemiology of novel coronavirus - Global subsampling. [Online]. Verfügbar unter: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global> [Zugriff am 03.03.2022].
46. Windeler, J. 2008. Externe Validität. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 102, 253-9.
47. European Medicines Agency (EMA) 2002. International Council for Harmonisation (ICH). Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1). [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf [Zugriff am 30.11.2021].
48. Li, R. & Qin, C. 2021. Expression pattern and function of SARS-CoV-2 receptor ACE2. *Biosafety and Health*, 3, 312-8.
49. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF) 2021. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID (Stand 12.07.2021). [Online]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf [Zugriff am 03.03.2022].
50. Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2021. Klinische Falldefinition einer Post-COVID-19-Erkrankung gemäß Delphi-Konsens (Stand: 06.10.2021) [Online]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350195/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-ger.pdf?sequence=1&isAllowed=y;%20https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [Zugriff am 07.03.2022].
51. Durham, M. D., Buchacz, K., Armon, C., Patel, P., Wood, K., Brooks, J. T. & Investigators, H. 2011. Rates and correlates of influenza vaccination among HIV-infected adults in the HIV Outpatient Study (HOPS), USA, 1999–2008. *Preventive medicine*, 53, 89-94.
52. Grabmeier-Pfistershammer, K., Herkner, H., Touzeau-Roemer, V., Rieger, A., Burgmann, H. & Poepl, W. 2015. Low tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccination coverage among HIV infected individuals in Austria. *Vaccine*, 33, 3929-32.
53. Krueger, K. M., Ison, M. G. & Ghossein, C. 2020. Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 75, 417-25.
54. Loubet, P., Kernéis, S., Groh, M., Loulergue, P., Blanche, P., Verger, P. & Launay, O. 2015. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine*, 33, 3703-8.
55. Reddy, S., Chitturi, C. & Yee, J. 2019. Vaccination in Chronic Kidney Disease. *Advances in chronic kidney disease*, 26, 72-8.

56. Remschmidt, C., Wichmann, O. & Harder, T. 2014. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC medicine*, 12, 1-14.
57. Valour, F., Cotte, L., Voirin, N., Godinot, M., Ader, F., Ferry, T., Vanhems, P. & Chidiac, C. 2014. Vaccination coverage against hepatitis A and B viruses, Streptococcus pneumoniae, seasonal flu, and A (H1N1) 2009 pandemic influenza in HIV-infected patients. *Vaccine*, 32, 4558-64.
58. Portal-Celhay, C., Forleo-Neto, E., Eagan, W., Musser, B. J., Davis, J. D., Turner, K. C., Norton, T., Hooper, A. T., Hamilton, J. D., Pan, C., Mahmood, A., Baum, A., Kyratsous, C. A., Kim, Y., Parrino, J., Kampman, W., Roque-Guerrero, L., Stoici, R., Fatakia, A., Soo, Y., Geba, G. P., Kowal, B., DiCioccio, A. T., Stahl, N., Lipsich, L., Braunstein, N., Herman, G. A., Yancopoulos, G. D. & Weinreich, D. M. 2021. Phase 2 dose-ranging study of the virologic efficacy and safety of the combination COVID-19 antibodies casirivimab and imdevimab in the outpatient setting [Online]. Verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.09.21265912v1.full.pdf> [Zugriff am 07.03.2022].
59. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. Statistical Analysis Plan Version: Final.
60. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. R10933-10987-COV-2069 Amendment 6.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.02.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(Casirivimab AND Imdevimab) OR (REGN10933 AND REGN10987) OR (Ronapreve) OR (REGN-COV2) OR (REGEN-COV)	167
#2	"casirivimab and imdevimab drug combination" [Supplementary Concept]	29
#3	#1 OR #2	167

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.02.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(Casirivimab AND Imdevimab) OR (REGN10933 AND REGN10987) OR (Ronapreve) OR (REGN-COV2) OR (REGEN-COV)	28

All results	28
Cochrane Reviews	1
Cochrane Protocols	2
Trials	22
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	3
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	15.02.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	('casirivimab'/exp OR casirivimab) AND ('imdevimab'/exp OR imdevimab) OR (('regn10933'/exp OR regn10933) AND ('regn10987'/exp OR regn10987)) OR ronapreve OR 'regn cov2'/exp OR 'regn cov2' OR 'regen cov'	312
#2	'casirivimab plus imdevimab'/exp	164
#3	#1 OR #2	312

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.02.2022
Suchstrategie	Intervention: (Casirivimab AND Imdevimab) OR (REGN10933 AND REGN10987) OR (Ronapreve) OR (REGN-COV2) OR (REGEN-COV) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	19

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.02.2022
Suchstrategie	(Casirivimab AND Imdevimab) OR (REGN10933 AND REGN10987) OR (Ronapreve) OR (REGN-COV2) OR (REGEN-COV)
Treffer	7

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.02.2022
Suchstrategie	(Casirivimab AND Imdevimab) OR (REGN10933 AND REGN10987) OR (Ronapreve) OR (REGN-COV2) OR (REGEN-COV)
Treffer	22 Einträge für 20 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine Publikation im Volltext gesichtet und letztlich mit dem Ausschlussgrund A1 ausgeschlossen:

1. Portal-Celhay, C., Forleo-Neto, E., Eagan, W., Musser, B. J., Davis, J. D., Turner, K. C., Norton, T., Hooper, A. T., Hamilton, J. D., Pan, C., Mahmood, A., Baum, A., Kyratsous, C. A., Kim, Y., Parrino, J., Kampman, W., Roque-Guerrero, L., Stoici, R., Fatakia, A., Soo, Y., Geba, G. P., Kowal, B., DiCioccio, A. T., Stahl, N., Lipsich, L., Braunstein, N., Herman, G. A., Yancopoulos, G. D. & Weinreich, D. M. 2021. Phase 2 dose-ranging study of the virologic efficacy and safety of the combination COVID-19 antibodies casirivimab and imdevimab in the outpatient setting. [58]

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ClinicalTrials.gov					
1	Nct04790240	<i>Medical Herbs Inhibit Inflammation Directing T Cells to Kill the COVID-19 Virus (COVID)</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790240	A2
2	Nct04518410	<i>ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518410	A1
3	Nct05157997	<i>Transplantation of Deceased Donors With COVID-19 Into COVID-19 Negative Recipients Utilizing Casirivimab and Imdevimab Antibody Cocktail</i>	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05157997	A1
4	Nct04790786	<i>UPMC OPTIMISE-C19 Trial, a COVID-19 Study</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790786	A2
5	Nct05041907	<i>Finding Treatments for COVID-19: A Trial of Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV)</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041907	A1
6	Nct04381936	<i>Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381936	A1
7	Nct04666441	<i>COVID-19 Study Assessing the Virologic Efficacy of REGN10933+REGN109</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666441	A1

		<i>87 Across Different Dose Regimens in Adult Outpatients With SARS-CoV-2 Infection</i>			
8	Nct04519437	<i>Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Repeated Subcutaneous Doses of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies (REGN10933+REGN10987) in Adult Volunteers as Related to COVID-19</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519437	A1
9	Nct04452318	<i>COVID-19 Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults and Adolescents Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452318	eingeschlossen
10	Nct04425629	<i>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</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425629	A1
11	Nct04426695	<i>Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for Hospitalized Adult Patients With COVID-19</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04426695	A1
12	Nct05092581	<i>COVID-19 Study of Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous Anti-Spike(s) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05092581	A5

		<i>(Casirivimab+Imdevimab) for the Treatment of Pediatric Patients Hospitalized Due to COVID-19</i>			
13	Nct04992273	<i>COVID-19 Administration of Single-Dose Subcutaneous Anti-Spike(s) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies Casirivimab and Imdevimab in High-Risk Pediatric Participants Under 12 Years of Age</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992273	A5
14	Nct04852978	<i>COVID-19 Study to Assess Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Moderna mRNA-1273 Vaccine Administered With Casirivimab+Imdevimab in Healthy Adult Volunteers</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852978	A1
15	Nct05074433	<i>A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Casirivimab+Imdevimab (Monoclonal Antibodies) for Prevention of COVID-19 in Immunocompromised Adolescents and Adults</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05074433	A1
16	Nct05081388	<i>COVID-19 Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of REGN14256+Imdevimab for the Treatment of COVID-19 Adult and Adolescent Patients Without Risk Factors for Progression to Severe Disease</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05081388	A1
17	Nct05181683	<i>COVID-19 Study Assessing the Safety and Tolerability of Co-Formulated Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies</i>	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181683	A1

		<i>(Casirivimab+Imdevimab) in Adult Volunteers</i>			
18	Nct04840459	<i>Use of Monoclonal Antibodies for the Treatment of Mild to Moderate COVID-19 in Non-Hospitalized Setting</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840459	A5
19	Nct05205759	<i>Non-inferiority Trial on Monoclonal Antibodies in COVID-19</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05205759	A1
EU-CTR					
1	2021-005051-37	<i>The Dutch neutralizing monoclonal antibody cohort against COVID-19: a cohort study for the evaluation of the use of neutralizing monoclonal SARS-CoV-2 antibodies</i>	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2021-005051-37	A5
2	2021-002612-31	<i>Adaptive, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of monoclonal antibodies in outpatients with mild or moderate COVID-19 (MANTICO)</i>	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2021-002612-31	A1
3	2021-004035-88	<i>A randomized, open-label, active controlled, parallel group, multicenter phase 3 study to evaluate the efficacy and tolerability of Bamlanivimab and Etesevimab, Casirivimab and Imdevimab, and Sotro</i>	Nicht verfügbar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2021-004035-88	A1
4	2020-003690-21	<i>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</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2020-003690-21	A1

5	2020-002537-15	<i>A Master Protocol Assessing the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS CoV 2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2020-002537-15	A1
6	2020-003654-71	<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies in Preventing SARS-Cov-2 Infection in Household Contac</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2020-003654-71	eingeschlossen
7	2020-001113-21	<i>Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2020-001113-21	A1
ICTRP					
1	Euctr2021-002612-31-It	<i>Adaptive, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of monoclonal antibodies in outpatients with mild or moderate COVID-19 (MANTICO)</i>	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2021-002612-31	A1
2	Jprn-Umin000044927	<i>Special Drug Use Surveillance of RONAPREVE for intravenous infusion set 300 and 1332 (casirivimab [genetical recombination] and imdevimab [genetical recombination])- SARS-CoV-2 infection - (Patients with risk factors for severe disease)</i>	2021	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051317	A5

3	Nct04790786	<i>UPMC OPTIMISE-C19 Trial, a COVID-19 Study</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790786	A2
4	Euctr2021-004035-88-It	<i>Phase III clinical trial with monoclonal antibodies versus standard of care for the treatment of early-stage COVID-19</i>	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004035-88	A1
5	Jprn-Umin000045358	<i>The effect of casirivimab with imdevimab on disease progression in nonsevere COVID-19 patients in a single hospital in Japan.</i>	2021	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051784	A5
6	Nct04518410	<i>ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04518410	A1
7	JPRN-jRCT2071200117	<i>A PHASE I STUDY OF CASIRIVIMAB AND IMDEVIMAB IN JAPANESE ADULT VOLUNTEERS</i>	2021	https://jrct.niph.go.jp/la-test-detail/jRCT2071200117	A1
8	Ctri/2021/06/034375	<i>An Observational study to check safety and effectiveness of CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB treatment of mild/moderate covid 19 patients in India</i>	2021	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=56192	A5
9	Nct04666441	<i>COVID-19 Study Assessing the Virologic Efficacy of REGN10933+REGN10987 Across Different Dose Regimens in Adult Outpatients With SARS-CoV-2 Infection</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04666441	A1
10	Nct04617535	<i>Compassionate Use of REGN-COV2 for the Treatment of COVID-19</i> <Scientific_title/> <Acronym/>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04617535	A5
11	Nct04519437	<i>Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04519437	A1

		<i>Immunogenicity of Repeated Subcutaneous Doses of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies (REGN10933+REGN10987) in Adult Volunteers as Related to COVID-19</i>			
12	Nct04452318	<i>COVID-19 Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults and Adolescents Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05092581	eingeschlossen
13	Nct04425629	<i>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</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04425629	A1
14	Nct04426695	<i>Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for Hospitalized Adult Patients With COVID-19</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04426695	A1
15	Nct04992273	<i>COVID-19 Administration of Single-Dose Subcutaneous or Intramuscular Anti-Spike(s) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies Casirivimab and Imdevimab in High-Risk Pediatric Participants Under 12 Years of Age</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04992273	A5
16	Nct04852978	<i>COVID-19 Study to Assess Immunogenicity, Safety, and Tolerability</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04852978	A1

		<i>of Moderna mRNA-1273 Vaccine Administered With Casirivimab+Imdevimab in Healthy Adult Volunteers</i>			
17	Nct04840459	<i>Use of Monoclonal Antibodies for the Treatment of Mild to Moderate COVID-19 in Non-Hospitalized Setting</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04840459	A5
18	Euctr2020-001113-21-Gb	<i>RANDOMISED EVALUATION OF COVID-19 THERAPY (RECOVERY)</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001113-21	A1
19	Euctr2020-003654-71-Gr	<i>Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults and Adolescents Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003654-71	eingeschlossen
20	Euctr2020-003654-71-Ro	<i>Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003654-71	eingeschlossen

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R10933-10987-COV-2069

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>In der Studie R10933-10987-COV-2069 (nachfolgend bezeichnet als: COV-2069) wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ko-administriertem Casirivimab/Imdevimab^b bei asymptomatischen Personen untersucht, die Teil eines Haushalts einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person (Indexfall) sind.</p> <p>Die Analyse der Endpunkte erfolgte basierend auf dem SARS-CoV-2-Infektionsstatus und dem Alter der Personen für die folgenden vier Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: Erwachsene und jugendliche Personen (≥ 12 Jahre) mit negativem SARS-CoV-2 RT-qPCR Nachweis zu Baseline • Kohorte A1: Pädiatrische Personen (< 12 Jahre) mit negativem SARS-CoV-2 RT-qPCR Nachweis zu Baseline • Kohorte B: Erwachsene und jugendliche Personen (≥ 12 Jahre) mit positivem SARS-CoV-2 RT-qPCR Nachweis zu Baseline • Kohorte B1: Pädiatrische Personen (< 12 Jahre) mit positivem SARS-CoV-2 RT-qPCR Nachweis zu Baseline <p>Primäres Studienziel:</p> <p>Kohorte A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo, gemessen an der Vorbeugung einer symptomatischen mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition^c) <p>Kohorte B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemessen an der Vorbeugung von COVID-19-Symptomen (breite Definition)</p> <p>Kohorte A, A1, B und B1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Casirivimab/Imdevimab nach subkutaner Verabreichung im Vergleich zu Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie COV-2069 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie.</p> <p>Die Personen wurden 1:1 auf Casirivimab/Imdevimab oder Placebo randomisiert. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Ebene einzelner Personen und nicht nach Haushalten; es erhielten jedoch alle Personen eine Haushalts-Identifikationsnummer für den Fall, dass mehrere Personen aus demselben Haushalt an der Studie teilnahmen und Studienmedikation erhielten. Die Personen konnten zugelassene monoklonale Antikörper für die Behandlung von COVID-19 erhalten haben oder in einer Studie zur Wirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab bei ambulanten COVID-19-Patient:innen teilgenommen haben.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 17. Juli 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> Klarstellung, dass sowohl qualitative als auch quantitative molekulardiagnostische RT-PCR-Tests unverblindet gegenüber dem Personal am Studienzentrum und dem Sponsor sind. Entfernung der Erhebung lokaler Serologie (vor Ort) zu Baseline (Begründung: Durch Einschränkungen in den klinischen Laboren ist eine lokale Untersuchung mittels Lateral-Flow-Immunoassay an den meisten Standorten nicht möglich.). Die Testergebnisse des Index-Falles zu SARS-CoV-2, müssen von Tests stammen, welche zugelassen sind oder für die eine Notfallgenehmigung erteilt von der US-amerikanischen FDA oder der örtlichen Gesundheitsbehörde wurde (Begründung: Verbesserung des Einschlusses von Haushaltskontakten innerhalb des engen Zeitfensters von 96 Stunden ab Vorliegen des SARS-CoV-2 RT-PCR positiven Befundes des Indexfalls). Klarstellung, dass auch ältere Menschen oder Personen mit stabilen chronischen Erkrankungen, die als für die Studie geeignet angesehen werden, zu den „gesunden Probanden“ zählen. <p>Amendment 2 vom 26. August 2020</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der Anforderung, dass die Personen dem Indexfall mindestens 48 Stunden lang ausgesetzt sein müssen (Begründung: Die Exposition von 48 Stunden wird als zu restriktiv und nicht notwendig erachtet, da erwartet wird, dass die Personen im selben Haushalt leben wie der Indexfall). <p>Amendment 3 vom 07. Oktober 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Gewicht ≥ 40 kg) werden in die Studie aufgenommen (Begründung: Diese werden als Risikogruppe für eine SARS-CoV-2-Infektion im Haushalt betrachtet.). • Überarbeitung der Beschreibung von Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP) dahingehend, dass diese nun auch „Mädchen in oder nach der Menarche (≥ 12 bis < 18 Jahre)“ einbezieht (Begründung: Festlegung der Altersspanne für weibliche Jugendliche, die als WOCBP gelten). • Die Stratifizierung für die Altersgruppe wird Jugendliche berücksichtigen (d. h. ≥ 12 bis < 18 Jahre, ≥ 18 bis < 50 Jahre, ≥ 50 Jahre) (Begründung: Die Stratifizierung soll zu einem relativen Gleichgewicht bei der Behandlungszuteilung bei Jugendlichen führen.). <p>Amendment 4 vom 24. November 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergrößerung der Stichprobengröße (Begründung: Eine verblindete Analyse von etwa 25 % der eingeschlossenen Personen ergab eine höhere Seropositivitätsrate bei Studienbeginn in Kohorte A. Die Stichprobengröße der Kohorte A wird daher nach oben korrigiert, um diese Seropositivitätsrate zu berücksichtigen.). • Pädiatrische Personen im Alter von < 12 Jahren werden in die Studie eingeschlossen (Begründung: Diese sind dem Risiko ausgesetzt, an SARS-CoV-2 zu erkranken, und können andere Personen im gleichen Haushalt anstecken.). • Schwangere und stillende Frauen werden in die Studie eingeschlossen (Begründung: Schwangere Frauen, die Haushaltskontakte eines Indexfalls sind, haben das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion und ein höheres Risiko für eine schwere COVID-19-Infektion als nicht schwangere Frauen.). • Die Anforderung der Verwendung von Verhütungsmitteln für Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP) wurde aufgehoben (Begründung: Da schwangere Frauen an der Studie teilnehmen dürfen, ist die Empfängnisverhütung für Frauen im gebärfähigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alter [WOCBP] nicht mehr als Ausschlusskriterium erforderlich.).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anforderung der Empfängnisverhütung bei teilnehmenden Männern wurde aufgehoben (Begründung: Da schwangere Frauen an der Studie teilnehmen dürfen, ist die Empfängnisverhütung bei Männern, die an der Studie teilnehmen, kein Ausschlusskriterium mehr.). • Die Stratifizierung nach pädiatrischen Personen berücksichtigt Gewichtsgruppen (d. h. ≥ 20 kg, ≥ 10 bis < 20 kg und < 10 kg) (Begründung: Die Stratifizierung soll ein relatives Gleichgewicht bei der Behandlungszuteilung hinsichtlich der verschiedenen pädiatrischen Gewichtsgruppen für die PK-Analyse gewährleisten.). • Spezifizierung der Dosen für Personen < 12 Jahre unter Verwendung von nach Gewicht gestaffelten Dosierungsgruppen (Begründung: Verwendung niedrigerer Dosen, um eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen zu erreichen). • Personen < 12 Jahre werden in zwei unabhängige Studienkohorten eingeteilt (Kohorte A1 [SARS-CoV-2 RT-PCR negativ zu Baseline] oder Kohorte B1 [SARS-CoV-2 RT-PCR positiv zu Baseline]), wobei dieselben Parameter verwendet werden wie bei der Definition von Kohorte A und B für die erwachsenen und jugendlichen Personen (Begründung: Die pädiatrischen Personen < 12 Jahre werden getrennt von den erwachsenen und jugendlichen Personen analysiert, da 1) Medikamentenkonzentrationen und -expositionen während der Studie ausgewertet werden müssen und sich ändern können, 2) die nasopharyngeale Probenahme für RT-qPCR nicht identisch mit der für erwachsene und jugendliche Personen ist, 3) Personen < 12 Jahre möglicherweise Erkrankungen mit milderem Verlauf haben, 4) COVID-19-Anzeichen und -Symptome/Bericht von UE bei Personen < 12 Jahre möglicherweise anders sein können.). • Die Definition des Indexfalls wurde dahingehend geändert, dass der Indexfall das erste Haushaltsmitglied sein muss, das bekanntermaßen mit SARS-CoV-2 infiziert ist (Begründung: Mögliche Erhöhung der Anzahl der Haushaltsmitglieder, die noch nicht mit SARS-CoV-2 in Kontakt gekommen sind und daher noch anfällig für eine Infektion sein können). <p>Amendment 5 vom 19. Januar 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Stichprobengröße wurde auf 3500 Personen erhöht, um sicherzustellen, dass die formale Analyse der Phase III-Studie eine angemessene Stichprobengröße

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufweist (Begründung: Die ursprünglichen Annahmen zum Stichprobenumfang basierten auf den COVID-19-Infektionsraten bei Haushaltskontakten, die in der während der Studienplanung verfügbaren Literatur beobachtet wurden.).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Hinweise zur Verwendung eines von der EUA zugelassenen COVID-19-Impfstoffs durch die Studienteilnehmer (Begründung: Eine Impfung ist in der Follow-up-Periode erlaubt, aber nicht während der EAP.). <p>Amendment 6 vom 25. März 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der statistischen Hypothesen und der geplanten Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit (Begründung: Die statistischen Hypothesen und die geplanten Analysen wurden entsprechend den überarbeiteten primären und sekundären Hauptzielen und Endpunkten aktualisiert.). • Ergänzung der Angabe, dass keine Interimsanalyse durchgeführt wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Personen, die bei Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sind (unabhängig vom Gewicht) oder jugendliche Personen, die bei Unterschreiben der Zustimmungserklärung ≥ 12 bis < 18 Jahre alt oder < 12 Jahre alt sind (Eltern/Erziehungsberechtigte unterschreiben die Einverständniserklärung) • Asymptomatische Haushaltsmitglieder mit Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person (Indexfall). Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten Personen innerhalb von 96 Stunden von der Entnahme der SARS-CoV-2 positiven Probe des Indexfalls randomisiert werden. • Die Person lebt voraussichtlich bis zum Studientag 29 im selben Haushalt wie der Indexfall. • Personen mit guter Gesundheit gemäß der Bewertung der Prüfärzt:innen (basierend auf der medizinischen Vorgeschichte und einer physischen Untersuchung zu Screening/Baseline), einschließlich Personen, die gesund sind oder eine chronische Erkrankung in stabiler Phase • Bereitschaft und Fähigkeit, die Studienbesuche und studienbezogenen Prozeduren/Bewertungen einzuhalten • Vorliegen einer von der Person oder einem/r gesetzlich zulässigen Vertreter/in unterschriebenen Einverständniserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Von den Personen berichtetes Vorliegen eines positiven SARS-CoV-2 RT-PCR Tests oder eines positiven serologischen Tests auf SARS-CoV-2 zu jeglichem Zeitpunkt vor dem Screening • Personen, die mit Personen zusammen lebten, die eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion hatten, oder Personen, die aktuell mit Personen zusammen leben, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, mit Ausnahme des Indexfalls (der ersten Person im Haushalt, bei der eine SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen wurde) • Aktive respiratorische oder nicht-respiratorische Symptome in Übereinstimmung mit COVID-19 • Historie einer respiratorischen Erkrankung mit Anzeichen/Symptomen einer SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening gemäß der Bewertung der Prüffärzt:innen • Bewohner:in eines Pflegeheimes • Jegliche Befunde der physischen Untersuchung und/oder jegliche Erkrankung in der Anamnese, Begleitmedikation oder kürzlich zurückliegende Lebendimpfung, die nach Beurteilung der Prüffärzt:innen die Studienergebnisse verzerren könnten oder ein zusätzliches Risiko für die Studienteilnahme der Person birgt • Aktuelle Hospitalisierung oder vorangegangene Hospitalisierung (d. h. > 24 Stunden) aus jeglichem Grund innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Vorliegen von mehrfachen und/oder schweren Allergien in der Anamnese (z. B. auf Latexhandschuhe) oder vorangegangene anaphylaktische Reaktion auf verschreibungspflichtige oder nicht-verschreibungspflichtige Medikamente oder Nahrungsmittel. Dieser Ausschluss erfolgt, um eine mögliche Verzerrung der Sicherheits-Analyse zu vermeiden und nicht aufgrund eines erwarteten erhöhten Risikos dieser Personen für eine Reaktion auf die Studienmedikation • Behandlung mit anderen sich in klinischen Studien befindlichen Präparaten innerhalb der vergangenen 30 Tage oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparates (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor dem Screening • Vorherige Anwendung eines sich in klinischen Studien befindlichen oder zugelassenen SARS-CoV-2-Impfstoffes • Vorherige Behandlung mit sich in klinischen Studien befindlichen oder zugelassenen passiven Antikörpern für eine SARS-CoV-2-Prophylaxe (z. B.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rekonvaleszenten-Plasma oder -Serum, monoklonale Antikörper, Hyperimmunglobuline)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von Hydroxychloroquin/Chloroquin für die Prophylaxe/Behandlung von SARS-CoV-2 oder von Anti-SARS-CoV-2-Wirkstoffen, z. B. Remdesivir, innerhalb von 60 Tagen vor Screening <i>Hinweis: Hydroxychloroquin/Chloroquin für eine andere Verwendung, z. B. für Autoimmunerkrankungen, ist zulässig</i> • Mitglied des Studienteams am klinischen Studienzentrum und/oder unmittelbarer Familienangehöriger eines solchen • Die folgenden Ausschlusskriterien wurden mit dem Protokoll-Amendment 4 gestrichen, da mit diesem Amendment alle Frauen eingeschlossen wurden: <ul style="list-style-type: none"> - Ausschluss von sexuell aktiven Männern, die der Verwendung einer medizinisch akzeptablen Verhütungsmethode während der Follow-up Zeit und für 8 Monate nach Verabreichung einer einzelnen Dosis der Studienmedikation nicht zustimmen - Ausschluss von schwangeren oder stillenden Frauen - Ausschluss von gebärfähigen Frauen und Mädchen ab Beginn der Menstruation (≥ 12 bis < 18 Jahre), die einer hoch effektiven Verhütungsmethode vor Verabreichung der ersten Dosis/Beginn der ersten Behandlung, während der Studie und für 8 Monate nach der letzten Dosis nicht zustimmen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelte sich um eine multizentrische Studie. Die Studie wurde an 112 Zentren in den USA (110), Republik Moldau (1) und Rumänien (1) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Erwachsene oder jugendliche Personen erhielten 4 subkutane Injektionen von jeweils 2,5 ml des Prüfpräparates oder Placebo an Tag 1. Casirivimab/Imdevimab wurden in einer einzelnen Dosis von 1200 mg (600 mg von jedem mAb) subkutan an Tag 1 verabreicht.</p> <p>Pädiatrische Personen (< 12 Jahre) erhielten abhängig vom Gewicht 1 bis 4 subkutane oder intramuskuläre Injektionen des Prüfpräparates oder Placebo an Tag 1. Personen < 5 kg sollten keine Injektion > 1 ml, Personen zwischen 5 und 10 kg sollten keine Injektion $> 1,25$ ml erhalten. Personen < 10 kg können basierend auf der Entscheidung der Prüfärzt:innen intramuskuläre Injektionen erhalten. Bei Kindern < 10 kg kann außerdem die kombinierte Lösung aus beiden mAb mit einer einzigen Spritze verabreicht werden. Bei Personen ≥ 10 kg kann die subkutane Verabreichung mit Hilfe einer Infusionspumpe erfolgen, welche die kombinierte Lösung aus beiden mAb</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		enthält, da nur eine Injektion erforderlich ist und dies möglicherweise die Verträglichkeit der Verabreichung erhöht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Kohorte A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit einer symptomatischen mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition während der EAP) <p>Kohorte A und Kohorte A1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit TEAE und Schweregrad der TEAE <p>Kohorte B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen, welche nachträglich Anzeichen und Symptome (breite Definition) innerhalb von 14 Tagen nach einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP entwickeln <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte der Kohorte A</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit einer Viruslast von $> 4 \log_{10}$ Kopien/ml bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen mittels RT-qPCR nachgewiesenen Infektion (breite Definition während der EAP) • Anzahl der Wochen mit einer hohen Viruslast von $> 4 \log_{10}$ Kopien/ml bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP • Anzahl der Wochen mit einer mittels RT-qPCR bestätigten Infektion (unabhängig von Symptomen) während der EAP • Anteil der Personen mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) während der EAP • Anteil der Personen in der Placebogruppe mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion während der EAP mit einem Indexfall, der an der Studie R10933-10987-COV-2067 teilgenommen hat (Vergleich derjenigen, deren Indexfälle mit Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo in der Studie R1033-10987-COV-2067 erhalten haben) <p>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte der Kohorte A und Kohorte A1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit einer symptomatischen mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition^c) während der EAP

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition) während der EAP • Anteil der Personen mit einer symptomatischen mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition^d) während der EAP • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition) während der EAP • Anteil der Personen mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion in jeder Woche der EAP • Anteil der Personen mit einer symptomatischen mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) in jeder Woche der EAP • Zeitlich gewichteter Durchschnitt der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) ab der ersten positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR in Nasopharynx-Abstrichproben (während der EAP) bis zum dritten wöchentlichen Besuch nach dem ersten positiven Test während der EAP <i>Anmerkung: Nur für RT-qPCR positive Personen während der EAP im seronegativen mFAS-A</i> • Zeitlich gewichteter Durchschnitt der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) ab der ersten positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR in Nasopharynx-Abstrichproben (während der EAP) bis zum zweiten wöchentlichen Besuch nach dem ersten positiven Test während der EAP <i>Anmerkung: Nur für RT-qPCR positive Personen während der EAP im seronegativen mFAS-A</i> • Maximale SARS-CoV-2-RT-qPCR-Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) in Nasopharynx-Abstrichproben bei Personen mit ≥ 1 RT-qPCR positiven Test mit Beginn während der EAP • SARS-CoV-2-RT-qPCR-Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) in Nasopharynx-Abstrichproben, die dem Auftreten der ersten positiven RT-qPCR während der EAP entsprechen • AUC der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) ab der ersten positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR Nasopharynx-Abstrichprobe erkannt während der EAP bis zum ersten bestätigten negativen Test (Tests, die nach der EAP durchgeführt werden, werden einbezogen, wenn dies für ein negatives Testergebnis erforderlich ist) <i>Hinweis: Nur für RT-qPCR positive Personen während der EAP im seronegativen mFAS-A</i> • Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche im Zusammenhang mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, welche während der EAP ausgebrochen ist^f

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit mindestens einer COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder einem Besuch in der Notaufnahme in Verbindung mit einer positiven RT-qPCR während der EAP oder Tod durch jegliche Ursache • Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, welche während der EAP ausgebrochen ist^f • Anteil der Personen, die aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, welche während der EAP ausgebrochen ist, hospitalisiert wurden • Anzahl der Tage, die Personen aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, welche während der EAP ausgebrochen ist, im Krankenhaus oder auf der Intensivstation verbracht haben • Anzahl der Tage, die bezüglich täglicher Verpflichtungen (wo zutreffend) versäumt wurden, einschließlich Arbeit (erwerbstätige Erwachsene) oder Schule (Schüler:innen), Tagesbetreuung oder familiäre Verpflichtungen/Verantwortlichkeiten (Kinderbetreuung oder Betreuung älterer Menschen) aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, die während der EAP ausgebrochen ist • Anteil der Personen in der Placebogruppe mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion während der EAP mit mindestens einem Haushaltsmitglied, das entweder an der Studie R10933-10987-COV-2067 oder an Kohorte B teilnimmt (Vergleich derjenigen, deren Haushaltsmitglieder Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo in der Studie R1033-10987-COV-2067 oder in Kohorte B erhalten) <p>Zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte für Kohorte A1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen, die während der EAP eine symptomatische mittels RT-qPCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) haben • Anteil der Personen mit einer Viruslast $> 4 \log_{10}$ Kopien/ml in Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) während der EAP • Anzahl der Wochen mit hoher Viruslast $> 4 \log_{10}$ Kopien/ml in Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Wochen mit mittels RT-qPCR bestätigter SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) während der EAP • Anteil der Personen, die während der EAP eine mittels RT-qPCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) haben • Anteil der Personen in der Placebogruppe mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion während der EAP mit einem an der Studie R10933-10987-COV-2067 teilnehmenden Indexfall (Vergleich derjenigen, deren Indexfälle Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo erhalten) <p>Sicherheitsendpunkte für Kohorte A und Kohorte A1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an seropositiven Personen zu Baseline (basierend auf Zentrallabortest) mit TEAE und Schweregrad der TEAE • Inzidenz und Schwere symptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen bei seronegativen und seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortests) sowohl während der EAP als auch während des Follow-ups <p>Pharmakokinetische und Immunogenitätspunkte für Kohorte A und Kohorte A1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konzentrationen von Casirivimab und Imdevimab im Serum im Zeitverlauf und ausgewählte PK-Parameter sowohl bei seronegativen als auch bei seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest zu Baseline) • Immunogenität, gemessen durch ADA (Anti-Drug Antibody) und NAb gegen Casirivimab und Imdevimab im Zeitverlauf sowohl bei seronegativen als auch bei seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest zu Baseline) <p>Wichtige sekundäre Wirksamkeitspunkte der Kohorte B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) innerhalb von 14 Tagen nach einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP • Anzahl der Wochen mit einer hohen Viruslast von > 4 log₁₀ Kopien/ml bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP <p>Weitere sekundäre Wirksamkeitspunkte der Kohorte B und Kohorte B1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen, welche nachträglich Anzeichen und Symptome (CDC-Definition) innerhalb von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14 Tagen nach einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP entwickeln</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen, welche nachträglich Anzeichen und Symptome (enge Definition) innerhalb von 14 Tagen nach einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP entwickeln • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition) innerhalb von 14 Tagen nach einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition) innerhalb von 14 Tagen nach einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP • Anteil der Personen mit einer hohen Viruslast von $> 4 \log_{10}$ Kopien/ml bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP • Veränderung der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben von Baseline zur Tag 8 Studienvisite • Veränderung in der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben von Baseline zur Tag 15 Studienvisite • Zeitlich gewichtete durchschnittliche Veränderung der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben von Baseline bis zur Tag 22 Studienvisite • AUC der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben von Baseline bis zum ersten bestätigten negativen Test • Maximale SARS-CoV-2 RT-qPCR-Viruslast bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP • Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche im Zusammenhang mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, welche zu Baseline oder während der EAP ausgebrochen ist^f • Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, welche zu Baseline oder während der EAP ausgebrochen ist^f • Anteil der Personen, die aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert wurden, welche zu Baseline oder während der EAP ausgebrochen ist • Anzahl der Tage, die Personen aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, welche zu Baseline oder während der EAP ausgebrochen ist, im Krankenhaus oder auf der Intensivstation verbracht haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Tage, die bezüglich täglicher Verpflichtungen (wo zutreffend) versäumt wurden, einschließlich Arbeit (erwerbstätige Erwachsene) oder Schule (Schüler:innen), Tagesbetreuung oder familiäre Verpflichtungen/Verantwortlichkeiten (Kinderbetreuung oder Betreuung älterer Menschen), aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, welche zu Baseline oder während der EAP ausgebrochen ist • Anteil der Personen mit mindestens einer COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder einem Besuch in der Notaufnahme in Verbindung mit einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP oder Tod durch jegliche Ursache <p>Zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte für Kohorte B1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen, die nachträglich Anzeichen und Symptome (breite Definition) innerhalb von 14 Tagen nach einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP entwickeln • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) innerhalb von 14 Tagen nach einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP • Anzahl der Wochen mit hoher Viruslast $> 4 \log_{10}$ Kopien/ml bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP <p>Sicherheitsendpunkte für Kohorte B und Kohorte B1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit TEAE und Schweregrad der TEAE • Inzidenz und Schwere symptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen sowohl während der EAP als auch während des Follow-ups <p>Pharmakokinetische und Immunogenitätendpunkte für Kohorte B und Kohorte B1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konzentrationen von Casirivimab und Imdevimab im Serum im Zeitverlauf und ausgewählte PK-Parameter sowohl bei seronegativen als auch bei seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest zu Baseline) • Immunogenität, gemessen durch ADA und NAb gegen Casirivimab und Imdevimab im Zeitverlauf sowohl bei seronegativen als auch bei seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest zu Baseline) <p>Explorative Endpunkte:</p> <p>Kohorte A</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Baseline-seronegativen Personen mit einer ersten mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="783 275 1321 338">Infektion während des Follow-ups (d. h. nach der Tag 29 Studienvsiste)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="738 344 1385 439">• Anzahl der Baseline-seronegativen Personen, die bis zu Tag 57 seropositiv werden (basierend auf Zentrallabortest) <li data-bbox="738 448 1385 607">• Anteil der Baseline-seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest) mit einer nachträglich positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR und einer symptomatischen (enge Definition) SARS-CoV-2-Infektion während der EAP <li data-bbox="738 616 1385 813">• Anteil der Personen mit einer negativen RT-qPCR (basierend auf Zentrallabortest) unabhängig vom Serologie-Status zu Baseline und einer nachträglich positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR und einer symptomatischen (enge Definition) SARS-CoV-2-Infektion während der EAP <li data-bbox="738 822 1385 1019">• Anteil der Baseline-seronegativen oder Baseline-seropositiven Personen mit einer negativen RT-qPCR (basierend auf Zentrallabortest) mit einer nachträglich positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR und einer symptomatischen (enge Definition) SARS-CoV-2-Infektion während der EAP <li data-bbox="738 1028 1385 1187">• Anteil der Baseline-seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest) mit einer nachträglich positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR und einer symptomatischen (breite Definition) SARS-CoV-2-Infektion während der EAP <li data-bbox="738 1196 1385 1393">• Anteil der Personen mit einer negativen RT-qPCR (basierend auf Zentrallabortest), unabhängig vom Serologie-Status zu Baseline, mit einer nachträglich positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR und einer symptomatischen (breite Definition) SARS-CoV-2-Infektion während der EAP <li data-bbox="738 1402 1385 1561">• Anteil der Baseline-seronegativen oder Baseline-seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest) mit einer nachträglich positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR und einer symptomatischen (breite Definition) SARS-CoV-2-Infektion während der EAP <li data-bbox="738 1570 1385 1729">• Anteil der Baseline-seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest) mit einer nachträglich positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR und einer symptomatischen (CDC-Definition) SARS-CoV-2-Infektion während der EAP <li data-bbox="738 1738 1385 1935">• Anteil der Personen mit einer negativen RT-qPCR (basierend auf Zentrallabortest), unabhängig vom Serologie-Status zu Baseline, welche nachträglich eine positive SARS-CoV-2 RT-qPCR und eine symptomatische (CDC-Definition) SARS-CoV-2-Infektion während der EAP aufweisen <li data-bbox="738 1944 1385 2000">• Anteil der Baseline-seronegativen oder Baseline-seropositiven Personen mit einer nachträglich positiven

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>SARS-CoV-2 RT-qPCR und einer symptomatischen (CDC-Definition) SARS-CoV-2-Infektion während der EAP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Baseline-seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest) mit einer nachträglich positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR während der EAP • Zeitlich gewichteter Durchschnitt der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) von der ersten positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR bei Nasopharynx-Abstrichproben (mit Beginn während der EAP) bis zum dritten wöchentlichen Besuch nach dem ersten positiven Test bei seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest) während der EAP • Zeitlich gewichteter Durchschnitt der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) von der ersten positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR bei Nasopharynx-Abstrichproben (mit Beginn während der EAP) bis zum zweiten wöchentlichen Besuch nach dem ersten positiven Test bei seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest) während der EAP • AUC der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben von der ersten positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR Nasopharynx-Abstrichprobe bis zum ersten bestätigten negativen Test bei seropositiven Personen (basierend auf Zentrallabortest) mit Beginn während der EAP • Anteil der Personen in der Placebogruppe, die eine mittels RT-qPCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) während der EAP haben, aufgeschlüsselt nach dem Status der Haushaltsmitglieder, die an der Studie R10933-10987-CoV-2067 teilnahmen und Casirivimab/Imdevimab erhielten, oder deren Haushaltsmitglied keine Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab erhielten • Anteil der Personen mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) während der EAP aufgeschlüsselt nach dem Status der Haushaltsmitglieder, die an der Studie R10933-10987-CoV-2067 teilnahmen und Casirivimab/Imdevimab erhielten • Anteil der Personen mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) während der EAP anhand des Status der Haushaltsmitglieder, welche eine für die Behandlung von COVID-19 zugelassene Behandlung mit monoklonalen Antikörpern erhalten • Anteil der Personen mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen) während der EAP anhand des Status der Haushaltsmitglieder, welche eine für die Behandlung von COVID-19 zugelassene Behandlung mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>monoklonalen Antikörpern erhalten oder Casirivimab/Imdevimab in der Studie R10933-10987-CoV-2067 erhielten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale RT-qPCR-Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP bei Personen mit einer asymptomatischen Infektion während der EAP • Maximale RT-qPCR-Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP bei Personen mit einer symptomatischen Infektion während der EAP • Maximale RT-qPCR-Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP bei Personen mit MAV <p>Kohorte B und B1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit einer nachträglich mittels RT-qPCR bestätigten symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition) während der EAP gemäß ihres Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest) • Anteil der Personen mit einer nachträglich mittels RT-qPCR bestätigten symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) während der EAP gemäß ihres Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest) • Anteil der Personen mit einer nachträglich mittels RT-qPCR bestätigten symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition) während der EAP gemäß ihres Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest) • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (enge Definition) innerhalb von 14 Tagen einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest) • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition) innerhalb von 14 Tagen einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest) • Anzahl der Wochen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (CDC-Definition) innerhalb von 14 Tagen einer positiven RT-qPCR zu Baseline oder während der EAP gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest) • Zeitlich gewichtete durchschnittliche Veränderung und prozentuale Veränderung der Viruslast (\log_{10})

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kopien/ml) von Baseline in Nasopharynx-Abstrichproben gemessen mittels SARS-CoV-2 RT-qPCR bis zur Tag 22 Studiervisite gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC der Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) in Nasopharynx-Abstrichproben von Baseline bis zum ersten bestätigten negativen Test gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest) • Maximale SARS-CoV-2 RT-qPCR-Viruslast (\log_{10} Kopien/ml) in Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest) • Anzahl der Notaufnahmebesuche oder Notfallambulanzbesuche im Zusammenhang mit einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion zu Baseline oder während der EAP gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest)^f • Anteil der Personen mit Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion zu Baseline oder während der EAP gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest)^f • Anzahl der Personen, die aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion zu Baseline oder während der EAP hospitalisiert wurden, gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest) • Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation bei Personen, die aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion zu Baseline oder während der EAP hospitalisiert wurden, gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest) • Anzahl der Tage, die bezüglich täglicher Verpflichtungen (wo zutreffend) versäumt wurden, einschließlich Arbeit (erwerbstätige Erwachsene) oder Schule (Schüler:innen), Tagesbetreuung oder familiäre Verpflichtungen/Verantwortlichkeiten (Kinderbetreuung oder Betreuung älterer Menschen) aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion zu Baseline oder während der EAP gemäß des Serologie-Teststatus zu Baseline (d. h. seropositiv oder anderes, basierend auf Zentrallabortest)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Maximale RT-qPCR-Viruslast (log₁₀ Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP bei Personen mit einer asymptomatischen Infektion während der EAP • Maximale RT-qPCR-Viruslast (log₁₀ Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP bei Personen mit einer symptomatischen Infektion während der EAP • Maximale RT-qPCR-Viruslast (log₁₀ Kopien/ml) bei Nasopharynx-Abstrichproben während der EAP bei Personen, mit MAV aufgrund einer mittels RT-qPCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion zu Baseline oder während der EAP
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 17. Juli 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Entnahme von Nasenabstrichen und Speichelproben zu Nasopharynx-Abstrichen für den SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test. • Entfall der Entnahme von Nasenabstrichen und Speichelproben für den SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test. • Streichung der Endpunkte, die auf der Analyse von Speichelproben für den SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test basieren. (Begründung: Bessere Sensitivität zum Nachweis von RT-PCR-Positivität) <p>Amendment 2 vom 26. August 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der geplanten Analyse für die Kohorte B, um auch Personen einzuschließen, die zu Baseline seropositiv sind. • Aktualisierung der explorativen Endpunkte der Kohorte B. • Aktualisierung der primären Wirksamkeitsanalyse (Kohorte A) und der sekundären Wirksamkeitsanalyse. (Begründung: Aktualisierung aufgrund von vielen zu Baseline seropositiven Personen in der Kohorte B) • Klarstellung, dass für diese Studie nur Ereignisse vom Schweregrad 3 oder höher für Anaphylaxie, allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) und Reaktionen an der Injektionsstelle als AESI zu berichten sind (Begründung: Klarstellung des Berichtens von AESI). <p>Amendment 3 vom 07. Oktober 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Änderungen. <p>Amendment 4 vom 24. November 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein primärer Wirksamkeitsendpunkt für die gesamte Studie: Anteil der SARS-CoV-2-Infektionen während

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des Zeitraums der EAP. Der Anteil der symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen (enge Definition) während der EAP ist nun ein sekundärer Endpunkt (Begründung: Studie ist aufgrund der notwendigen Fallzahl nur mit einem primären Endpunkt statt zwei primären Endpunkten durchführbar).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung von Studienzielen und -endpunkten für Kohorte A1 und Kohorte B1. • Hinzufügen eines explorativen Ziels, um die Auswirkungen der Behandlungen von Indexfällen, welche in der Studie R10933-10987-COV-2067 mit Casirivimab/Imdevimab behandelt werden, auf die Infektionsraten bei Haushaltskontakten zu bewerten. • Hinzufügen eines sekundären Ziels und eines Endpunktes auf der Grundlage der CDC-Definition von COVID-19-Symptomen (Begründung: Die Verwendung der CDC-Definition für ein sekundäres Ziel und einen Endpunkt unterstützt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen klinischen Studien in diesem Bereich.). • Hinzufügen der Auswertung hinsichtlich neutralisierender Antikörper, falls möglich. <p>Amendment 5 vom 19. Januar 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Veränderungen. <p>Amendment 6 vom 25. März 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des primären Ziels und Endpunktes für Kohorte A: Das einzige primäre Ziel ist die Auswertung der Wirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Vermeidung von mittels RT-qPCR bestätigten symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen (breite Definition) (Begründung: Erreichen einer 100%igen Reduktion bei seronegativen Personen in Kohorte A). • Hinzufügen eines primären Ziels und Endpunktes für Kohorte B: Bewertung der Wirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Vermeidung von COVID-19-Symptomen (breite Definition) bei asymptomatischen Personen, die zu Baseline SARS-CoV-2 RT-qPCR positiv und seronegativ sind (Begründung: Bewertung, ob Casirivimab/Imdevimab als präventive Therapie zur Verhinderung von Symptomen bei bereits infizierten Personen wirksam sein kann). • Definition wichtiger sekundärer Endpunkte für alle Kohorten: Die überarbeiteten wichtigen sekundären Endpunkte beinhalten jetzt die Bewertung von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Reduktion einer hohen Viruslast ($> 4 \log_{10}$ Kopien/ml), der Dauer der Infektion bei hoher Viruslast, der Dauer jeglicher Infektion, der Entwicklung einer Infektion (unabhängig von den Symptomen), alle während der 28-tägigen EAP. Außerdem werden noch Analysen durchgeführt, inwiefern die Behandlung symptomatischer infizierter Haushaltsmitglied mit Casirivimab/Imdevimab eine Infektion von nicht-infizierten Haushaltsmitgliedern beeinflussen kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der sekundären und explorativen Ziele und Endpunkte für alle Kohorten (Begründung: Ziele und Endpunkte, die als nicht wesentlich eingestuft wurden, werden als sonstige sekundäre und explorative Ziele aufgeführt.).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Kohorte A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und jugendliche Personen (≥ 12 Jahre), die SARS-CoV-2 RT-qPCR negativ zu Baseline sind <p>Die primäre Hypothese ist die Verringerung des Anteils symptomatischer (breite Definition) mittels RT-qPCR bestätigter SARS-CoV-2-Infektionen bei seronegativen Personen. Bei der Berechnung der Fallzahl, die für das Erreichen einer Power von mindestens 90 % für seronegative Personen in Kohorte A notwendig ist, wird davon ausgegangen, dass die statistische Hypothese mit einem zweiseitigen Test geprüft wird. Auf der Grundlage der Ergebnisse der administrativen Bewertung bei 409 seronegativen Personen in Kohorte A wurde eine 50%ige Verringerung der Infektionen (symptomatisch oder asymptomatisch) im Vergleich zur Placebogruppe und eine 100%ige Verringerung der symptomatischen Infektionen im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet. Aufgrund der geringen Fallzahl bei der administrativen Bewertung wurde zum Zweck der Berechnung der Power der Studie angenommen, dass für die finale primäre Wirksamkeitsanalyse eine Verringerung der symptomatischen Infektionen um etwa 50 % im Vergleich zur Placebogruppe zu erwarten ist.</p> <p>Bei diesem Haushalts-Studiendesign sind die Anzahl der Personen pro Haushalt, die Korrelation zwischen den Personen und die symptomatischen Infektionsraten innerhalb eines Haushalts unbekannt. Für den Nachweis eines relativen Risikos von 0,5 (d. h. eine 50%ige Verringerung der angenommenen 10%igen Anfallsrate in der Placebogruppe), was einem Odds Ratio von 0,47 entspricht, wurde auch die Power im Vergleich zu einem p-Wert von 0,05 auf der Grundlage von 2000 Simulationen mit 1248 Personen aus 430 Haushalten berechnet (d. h. unter der Annahme einer durchschnittlichen Haushaltsgröße von 2,9 seronegativen Personen). Dabei wurde die angenommene Korrelation zwischen den Personen variiert</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(0,1–0,6). In allen Fällen liegt die Power der Studie bei > 90 %, wenn man ein verallgemeinertes lineares Modell mit dem Ansatz der verallgemeinerten Schätzgleichung (GEE) verwendet und von einer zusammengesetzten symmetrischen Kovarianzmatrix ausgeht.</p> <p>Mindestens 1980 Personen müssen in die Kohorte A aufgenommen werden, um mindestens 1248 seronegative Personen zu erhalten unter der Annahme, dass 10 % der Personen die Studie abbrechen und 30 % zu Baseline seropositiv sind.</p> <p>Kohorte B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und jugendliche Personen (≥ 12 Jahre), die SARS-CoV-2 RT-qPCR positiv zu Baseline sind <p>Der primäre Endpunkt bei asymptomatischen seronegativen Personen in Kohorte B ist der Anteil der Personen, die anschließend innerhalb von 14 Tagen nach einem positiven RT-qPCR-Testergebnis zu Baseline oder während der EAP Anzeichen und Symptome (breite Definition) entwickeln.</p> <p>Die Fallzahl von Kohorte B basiert auf der Häufigkeit mit der bei dem Einschluss in Kohorte A positive Personen gefunden werden und geht davon aus, dass etwa 10 % der Personen in einem Haushalt bereits zu Studienbeginn positiv für SARS-CoV-2, nachgewiesen mittels RT-qPCR, sind. Von den etwa 3500 erwachsenen und jugendlichen Personen, die voraussichtlich in Kohorte A oder Kohorte B aufgenommen werden, werden für Kohorte B etwa 220 Personen erwartet, darunter 200 seronegative Personen. Unter der Annahme, dass 50 % der zu Baseline infizierten Personen in der Placebogruppe zu Beginn der Studie Symptome entwickeln werden, liefern 200 seronegative Personen in Kohorte B eine Power von > 90 %, um ein relatives Risiko von 0,5 mit einem zweiseitigen exakten Test nach Fischer bei einem Alpha-Niveau von 0,05 nachzuweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen wurden nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IWRS vorgenommen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Personen wurden 1:1 auf Casirivimab/Imdevimab oder Placebo randomisiert.</p> <p>Die Gruppenteilung erfolgte auf Ebene einzelner Personen und nicht nach Haushalten; es erhielten jedoch alle Personen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine Haushalts-Identifikationsnummer für den Fall, dass mehrere Personen aus demselben Haushalt an der Studie teilnahmen und Studienmedikation erhielten. Dadurch wird sichergestellt, dass Korrelationen zwischen Personen innerhalb desselben Haushalts in der statistischen Analyse berücksichtigt werden.</p> <p>Die Randomisierung erfolgt nach Standort und wird für die Zuweisung zur Behandlungsgruppe nach den Testergebnissen (positiv, negativ oder unbestimmt) eines lokalen diagnostischen Tests für SARS-CoV-2 (z. B. molekularer Test wie RT-PCR-Test für SARS-CoV-2 oder ein SARS-CoV-2-Antigentest) aus geeigneten Proben, z. B. nasopharyngeal, oropharyngeal, nasal oder Speichel, und der Altersgruppe (≥ 12 bis < 18 Jahre, ≥ 18 bis < 50 Jahre oder ≥ 50 Jahre) stratifiziert. Für pädiatrische Personen (< 12 Jahre) wird die Gewichtsgruppe (≥ 20 kg, ≥ 10 bis < 20 kg und < 10 kg) als zusätzlicher Stratifizierungsfaktor verwendet.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IWRS vorgenommen.</p> <p>Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das webbasierte zentrale Randomisierungssystem bis zur Zuteilung gewährleistet.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IWRS vorgenommen.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Studienteilnehmer:innen, die Hauptprüfer:innen und das Personal des Studienzentrums werden während der gesamten Studie hinsichtlich aller Randomisierungszuweisungen verblindet bleiben. Der/die medizinische Studienleiter/in, der Studienmonitor und alle anderen Mitarbeiter:innen der CRO, die in regelmäßigem Kontakt mit den Studienzentren stehen, bleiben gegenüber allen Randomisierungszuweisungen für die Studienteilnehmer:innen verblindet.</p> <p>Es wurde eine deskriptive Analyse (Administrative Assessment) durchgeführt, um die Annahmen der Fallzahlplanung zu überprüfen. Der Studienstatistiker sowie das Analyseteam wurden für die Analyse des Administrative Assessment</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entblindet. Alle Studienteilnehmer:innen, das Studienpersonal sowie alle behandelnden Personen blieben verblindet.</p> <p>Die Ergebnisse für ADA, Medikamentenkonzentration und der Serologie des Zentrallabors werden nicht an die Studienzentren weitergegeben. Das verblindete Studienteam des Sponsors hat erst nach der Sperrung der Datenbank für den jeweiligen Studienteil Zugang zu den Post-Baseline-Ergebnissen im Zusammenhang mit der Probandenidentifizierung.</p> <p>Notfall-Entblindung</p> <p>Die Entblindung der Behandlungszuordnung eines Prüfungsteilnehmers kann aufgrund eines medizinischen Notfalls oder eines anderen bedeutenden medizinischen Ereignisses erforderlich sein sowie in dem Fall, dass eine Behandlungsentscheidung von der Kenntnis der Behandlungszuordnung der Person abhängt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung der Behandlungszuordnung sicherzustellen, wurden die Spritzen mit den aufbereiteten Injektionslösungen der Wirkstoff- und Placebo-Behandlung in optisch identischer Form zur Verfügung gestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle statistischen Analysen wurden mit SAS[®] Version 9.4 durchgeführt.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalyse</p> <p><i>Kohorte A</i></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Kohorte A wird in der seronegativen mFAS-A-Population analysiert. Alle bis zur letzten geplanten Studienvsiste (Tag 29) der EAP erhobenen Wirksamkeitsbewertung nach Baseline werden in die primäre Analyse eingeschlossen.</p> <p>Um die Korrelation zwischen den Personen innerhalb eines Haushalts zu berücksichtigen und die damit verbundene α-Fehler-Inflation zu kontrollieren, wird ein verallgemeinertes lineares Modell zur Schätzung der Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung des GEE-Ansatzes verwendet. Dieses Modell schätzt einen einzigen haushaltsinternen Korrelationskoeffizienten. Das Modell enthält Behandlungsgruppe als festen Effekt (Placebo versus Casirivimab/Imdevimab), Region (USA versus außerhalb der USA) und Alter (≥ 12 bis < 50 Jahre, ≥ 50 Jahre). Das Modell verwendet eine zusammengesetzte symmetrische Kovarianzmatrix und schätzt das Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen sowie das entsprechende 95 %-KI und den p-Wert.</p> <p>Wenn das GEE-Modell nicht konvergiert, weil sich aus den meisten Haushalten nur eine einzige Person in der seronegativen mFAS-A befindet oder der Prozentsatz der Haushalte in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kohorte A mit nur einem Studienteilnehmer 70 % oder mehr beträgt, wird ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit der Behandlung, der Region und der Altersgruppe als festen Effekten. Der Schwellenwert von 70 % basiert auf Simulationen der haushaltsinternen Korrelation, die zeigen, dass die Fehlerwahrscheinlichkeit vom Typ I erhöht und die Aussagekraft verringert wird, wenn der Anteil der Haushalte mit nur einer Person hoch ist. Weitere Einzelheiten werden im SAP enthalten sein. Wenn das logistische Regressionsmodell nicht konvergiert, wird eine exakte logistische Regression verwendet. Die Schätzungen der Odds Ratio, das entsprechende 95 %-KI und der p-Wert werden aus der logistischen Regression (oder der exakten logistischen Regression) für den Vergleich von Casirivimab/Imdevimab mit der Placebogruppe bereitgestellt.</p> <p>In Kohorte A weisen Personen definitionsgemäß eine symptomatische mittels RT-qPCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition während der EAP auf, wenn eines der RT-qPCR-Ergebnisse nach Baseline während der EAP positiv ist und mindestens ein Symptom innerhalb von 14 Tagen nach einem positiven RT-qPCR-Ergebnis auftritt.</p> <p><i>Kohorte B</i></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Kohorte B wird in der seronegativen mFAS-B-Population analysiert. Es werden die gleichen statistischen Methoden wie für Kohorte A verwendet, um die Schätzung des Odds Ratios und den p-Wert für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zu erhalten.</p> <p>In Kohorte B weisen Personen definitionsgemäß eine symptomatische mittels RT-qPCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition während der EAP auf, wenn innerhalb von 14 Tagen nach positivem RT-qPCR-Ergebnis zu Baseline oder während der EAP mindestens ein Symptom auftritt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden SARS-CoV-2 RT-qPCR Daten aus dem Zentrallabor für Kohorte A und Kohorte B</i></p> <p>Personen mit COVID-19-Symptomen, bei denen während der EAP ein RT-qPCR-Test aus dem Zentrallabor fehlt (z. B. weil sie zu krank sind, um sich zum Studienzentrum zu begeben), die aber einen positiven SARS-CoV-2-Test eines lokalen Labors (z. B. im Krankenhaus) haben, werden als symptomatisch eingestuft, wenn eines der Symptome innerhalb von 14 Tagen nach dem/den positiven SARS-CoV-2-Test(s) auftritt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die Robustheit der Ergebnisse der primären Analysen in Kohorte A und Kohorte B wird mit Hilfe folgender Sensitivitätsanalysen bewertet:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Personen, die innerhalb von 72 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation eine asymptomatische oder symptomatische SARS-CoV-2-Infektion entwickeln: Diese Analyse bewertet die Sensitivität der Ergebnisse in Bezug auf Personen, die vor der Verabreichung des Medikaments unerkannte Infektionen hatten. Das heißt, Personen, bei denen innerhalb von 72 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation eine positive RT-qPCR auftrat, werden für diese Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Diese Sensitivitätsanalyse wird nur für den primären Endpunkt der Kohorte A durchgeführt.</p> <p>Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Personen, die aus Studienzentren stammen, welche die GCP-Richtlinien nicht einhalten: Um die Auswirkungen von Studienzentren, welche die GCP-Richtlinien nicht einhalten, auf die primären Wirksamkeitsendpunkte zu ermitteln, werden die primären Analysen unter Ausschluss von Studienzentren durchgeführt, welche die GCP-Richtlinien nicht einhalten. Diese Sensitivitätsanalyse wird für den primären Endpunkte beider Kohorten A und B durchgeführt.</p> <p>Wichtige sekundäre Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Für Kohorte A wird für den wichtigen binären Endpunkt des Anteils der Personen, die während der EAP eine mittels RT-qPCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion haben (unabhängig von Symptomen), dieselbe statistische Methode wie für die Primäranalyse angewandt. Wenn der Gesamtinfektionsstatus einer Person während der EAP aufgrund fehlender RT-qPCR-Ergebnisse nicht bestimmt werden kann, werden die folgenden Regeln zur Imputation der fehlenden RT-qPCR-Daten angewendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei Personen, welche die Kriterien für den Umgang mit fehlenden SARS-CoV-2 RT-qPCR-Daten des Zentrallabors in der Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen erfüllen, wird dies für den/die entsprechenden Besuch(e) als positiver RT-qPCR-Test gewertet. 2. Nach dem ersten obigen Schritt wird jeder geplante Besuch mit fehlenden RT-qPCR-Daten 100 Mal imputiert, um 100 vollständige Datensätze auf der Grundlage der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit unter Verwendung der vollständig bedingten Spezifikation (FCS) durch die logistische Regression zu erzeugen. Das logistische Regressionsmodell enthält die festen Effektfaktoren Behandlungsgruppe, Region, Altersgruppe und RT-qPCR-Teststatus bei anderen Analysebesuchen während der EAP. Diese Imputation wird iterativ für jeden Analysebesuch mit fehlendem RT-qPCR-Teststatus wiederholt. Ausführliche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Informationen über die Verwendung von FCS aus dem SAS-MI-Verfahren sind im SAP enthalten.</p> <p>Für den wichtigsten binären Endpunkt, den Anteil der Personen mit einer Viruslast > 4 log₁₀ Kopien/ml, werden fehlende Daten zur Viruslast aus Nasopharynx-Abstrichen bei einem Studienbesuch unabhängig von den Symptomen nicht imputiert. Für die Analyse dieses Endpunktes werden nur nicht fehlende Daten zur Viruslast aus Nasopharynx-Abstrichen verwendet. Nur Personen mit mindestens einem Ergebnis zur Post-Baseline-Viruslast (log₁₀ Kopien/ml) in Nasopharynx-Abstrichproben werden in die Analyse einbezogen.</p> <p>Für Kohorte A wird für den wichtigen binären Endpunkt die Verknüpfung des Indexfalls mit Studie R10933-10987-COV-2067 mit dem exakten Test nach Fisher untersucht.</p> <p>Für kontinuierliche wichtige sekundäre Endpunkte in Kohorte A und Kohorte B (z. B. Anzahl der Wochen mit hoher Viruslast > 4 log₁₀ Kopien/ml in Nasopharynx-Abstrichproben und Anzahl der Wochen mit symptomatischer RT-qPCR-bestätigter SARS-CoV-2-Infektion [breite Definition während der EAP]) werden Besuche mit fehlender Viruslast unabhängig von den Symptomen bzw. Besuche mit fehlender RT-qPCR, die innerhalb von 14 Tagen keine Symptome (breite Definition aufweisen, als diese Endpunktkriterien nicht erfüllend eingestuft. Diese Endpunkte werden mit der nichtparametrischen Methode, einem stratifizierten Wilcoxon-Rangsummentest (Van-Elteren-Test) mit der Region und der Altersgruppe analysiert. Es werden deskriptive Statistiken für die Anzahl (%) der Personen mit jedem Intervall der Dauer in Wochen (d. h. 0 Wochen, > 0 bis ≤ 1 Woche, > 1 bis ≤ 2 Wochen usw.) innerhalb jeder Behandlungsgruppe erstellt. Die Gesamtzahl der Infektionswochen und die normalisierte Dauer (z. B. die durchschnittliche Infektionsdauer pro 1000 Personen) je Behandlungsgruppe werden ebenfalls berichtet.</p> <p>Andere sekundäre Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Andere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte werden für alle Kohorten nach Art des Endpunktes analysiert. Die Analysemethoden für die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte sowohl in Kohorte A als auch in Kohorte B werden gegebenenfalls auch auf Wirksamkeitsendpunkte für explorative Endpunkte sowohl in Kohorte A als auch in Kohorte B angewendet. Die Daten werden in erster Linie mit Hilfe der deskriptiven Statistik ausgewertet. Für die umfassende Bewertung der Wirksamkeit können nominale p-Werte angegeben werden. Es werden auch deskriptive Statistiken für Rohdaten vorgelegt.</p> <p>Andere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte und explorative Endpunkte für Kohorte A1 und Kohorte B1 werden ebenfalls nach Art des Endpunktes analysiert. Wenn die Stichprobengröße</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausreicht, werden kontinuierliche Variablen anhand der deskriptiven Statistik zusammengefasst (z. B. n, Mittelwert, SD, Q1, Median, Q3, Minimum und Maximum usw.). Binäre Variablen werden anhand der Anzahl und des Prozentsatzes der Personen in jeder Behandlungsgruppe zusammengefasst. Für die Kohorte A1 und die Kohorte B1 werden keine statistischen Hypothesentests durchgeführt. Dieser Ansatz kann auch auf jugendliche Personen angewandt werden.</p> <p>Binäre Endpunkte</p> <p>Die binären Endpunkte in Kohorte A und Kohorte B werden nach dem gleichen Ansatz wie die primären Wirksamkeitsendpunkte analysiert. Die Einzelheiten werden im SAP dargelegt.</p> <p>Kontinuierliche Endpunkte</p> <p>Die sekundären und explorativen kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte wie Time-weighted average (TWA), Area under the curve (AUC) und maximale Viruslast (log₁₀ Kopien/ml) werden mit Hilfe der ANOVA analysiert, welche die Behandlungsgruppe, die Region und die Altersgruppe als feste Effekte einschließt, oder mit Hilfe der ANCOVA, wenn eine Anpassung um die relevanten Ausgangswerte als Kovariate und eine Interaktion von Behandlung und Kovariate erforderlich ist. Für andere Endpunkte mit nicht-Normalverteilung oder schiefer Verteilung wird der Van-Elteren-Test angewandt, der für die wichtigsten sekundären Endpunkte verwendet wird.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zu den Subgruppen, die für den primären Endpunkt der Kohorte A bewertet werden sollen, gehören unter anderem (sind jedoch nicht beschränkt auf diese):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Stratifizierung verwendete Altersgruppen (Jahre) (≥ 12 bis < 18, ≥ 18 bis < 50, ≥ 50) und die zusätzlichen Altersgruppen ≥ 12 bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre • Geschlecht • Rasse • Ethnische Herkunft • BMI (< 30, ≥ 30) • Anzahl der Studienteilnehmer:innen in Kohorte B innerhalb eines Haushalts (0, ≥ 1) (nur Kohorte A) • Gesamtgröße des Haushalts einschließlich der Haushaltsmitglieder, die nicht an dieser Studie teilnehmen (2, > 2) • Region (USA, außerhalb der USA) • Risikofaktor (ja, nein) • Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen (ja, nein)
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																																																																	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden 3375 Personen für die Studie gescreent. Insgesamt wurden 3298 Personen randomisiert, von denen 1627 behandelt wurden. Für die genauen Angaben zu a-c pro Arm verweisen wir auf den Patientenfluss. Die Randomisierung erfolgte in einem Behandlungsarm auf der Grundlage der lokalen SARS-CoV-2-Diagnose. Die Kohortenzuordnung für die Datenanalyse basierte jedoch auf den zentral ausgewerteten RT-qPCR-Testergebnissen. Weniger als 1 % der behandelten Personen brachen die Studie während der EAP ab. Die Gründe für den Abbruch waren u. a. die Entscheidung der Studienteilnehmer:innen und „Lost to Follow-up“. Weniger als 1 % der Personen beendeten die Studie zum Zeitpunkt des Stichtags des Datenschnitts.																																																																																
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kohorte A</th> <th>Kohorte B</th> <th>SARS-CoV-2 Unbestimmt</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Personen, welche die Studie abgebrochen haben, n (%)</td> </tr> <tr> <td>18 (0,6)</td> <td>2 (0,6)</td> <td>2 (0,3)</td> <td>22 (0,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Gründe für den Studienabbruch, n (%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">UE</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Schwangerschaft</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Fehlende Wirksamkeit</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Prüfärzt:innen Entscheidung</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Anfrage des Sponsors</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Tod</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Lost to Follow-up</td> </tr> <tr> <td>7 (0,2)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>7 (0,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Studienteilnehmer:innen Entscheidung</td> </tr> <tr> <td>11 (0,4)</td> <td>2 (0,6)</td> <td>2 (2,3)</td> <td>15 (0,5)</td> </tr> </tbody> </table>	Kohorte A	Kohorte B	SARS-CoV-2 Unbestimmt	Gesamt	Personen, welche die Studie abgebrochen haben, n (%)				18 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,3)	22 (0,7)	Gründe für den Studienabbruch, n (%)				UE				0	0	0	0	Schwangerschaft				0	0	0	0	Fehlende Wirksamkeit				0	0	0	0	Prüfärzt:innen Entscheidung				0	0	0	0	Anfrage des Sponsors				0	0	0	0	Tod				0	0	0	0	Lost to Follow-up				7 (0,2)	0	0	7 (0,2)	Studienteilnehmer:innen Entscheidung				11 (0,4)	2 (0,6)	2 (2,3)	15 (0,5)
Kohorte A	Kohorte B	SARS-CoV-2 Unbestimmt	Gesamt																																																																															
Personen, welche die Studie abgebrochen haben, n (%)																																																																																		
18 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,3)	22 (0,7)																																																																															
Gründe für den Studienabbruch, n (%)																																																																																		
UE																																																																																		
0	0	0	0																																																																															
Schwangerschaft																																																																																		
0	0	0	0																																																																															
Fehlende Wirksamkeit																																																																																		
0	0	0	0																																																																															
Prüfärzt:innen Entscheidung																																																																																		
0	0	0	0																																																																															
Anfrage des Sponsors																																																																																		
0	0	0	0																																																																															
Tod																																																																																		
0	0	0	0																																																																															
Lost to Follow-up																																																																																		
7 (0,2)	0	0	7 (0,2)																																																																															
Studienteilnehmer:innen Entscheidung																																																																																		
11 (0,4)	2 (0,6)	2 (2,3)	15 (0,5)																																																																															
14	Aufnahme / Rekrutierung																																																																																	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Erhebungszeitpunkt, erste/r Studienteilnehmer:in: 13.07.2020 Letzter Erhebungszeitpunkt, letzte/r Studienteilnehmer:in, letzter Studientag: 04.10.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Aktueller Studienstatus: abgeschlossen Datenschnitt: 11.03.2021 (Wirksamkeit und Verträglichkeit) Datenschnitt: 01.07.2021 (Wirksamkeit und Verträglichkeit) Datenschnitt: 04.10.2021 (Wirksamkeit und Verträglichkeit)
<p>^a nach CONSORT 2010.</p> <p>^b REGN10933/REGN10987</p> <p>^c Breite Definition: Anzeichen/Symptome gemäß der engen Definition und zusätzliche Symptome (23 Termini: Fieber, Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit/Atemnot [Weiten der Nasenflügel*], Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, rote oder tränende Augen, Körperschmerzen wie z. B. Muskelschmerzen oder Gelenkschmerzen, Geschmacks-/Geruchsverlust, Müdigkeit [Müdigkeit oder allgemeines Unwohlsein oder Lethargie*], Appetitlosigkeit oder schlechtes Essen/Nahrungsaufnahme, Verwirrtheit, Schwindel, Druck/Engegefühl in der Brust, Brustschmerzen, Magenschmerzen (Bauchschmerzen*), Hautausschlag, Niesen, laufende Nase, Sputum/Schleim [*Anzeichen und Symptome, die bei pädiatrischen Patient:innen beobachtet wurden])</p> <p>^d Enge Definition: Fieber PLUS ≥ 1 respiratorisches Symptom (Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit) ODER 2 respiratorische Symptome ODER 1 respiratorisches Symptom PLUS ≥ 2 nicht-respiratorische Symptome (Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Bindehautentzündung, Myalgie, Arthralgie, Verlust des Geschmacks oder Geruchssinns, Müdigkeit oder allgemeines Unwohlsein)</p> <p>^e CDC-Definition: mindestens 2 der folgenden Symptome: Fieber (gemessen oder subjektiv), Schüttelfrost, Starre, Myalgie, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, verstopfte oder laufende Nase ODER eines der folgenden Symptome: Husten, Kurzatmigkeit, Atemschwierigkeiten, neue Geruchsstörung, neue Geschmacksstörung ODER schwere respiratorische Erkrankung mit mindestens einem der folgenden Parameter: klinischer oder radiologischer Nachweis von Pneumonie oder ARDS.</p> <p>^f Die Endpunktbezeichnung weicht vom CSR bezüglich der Verwendung von "MAV" ab, um eine konsistente Darstellung der Endpunkte in Modul 4 unter 4.3. und im CONSORT sicher zu stellen.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

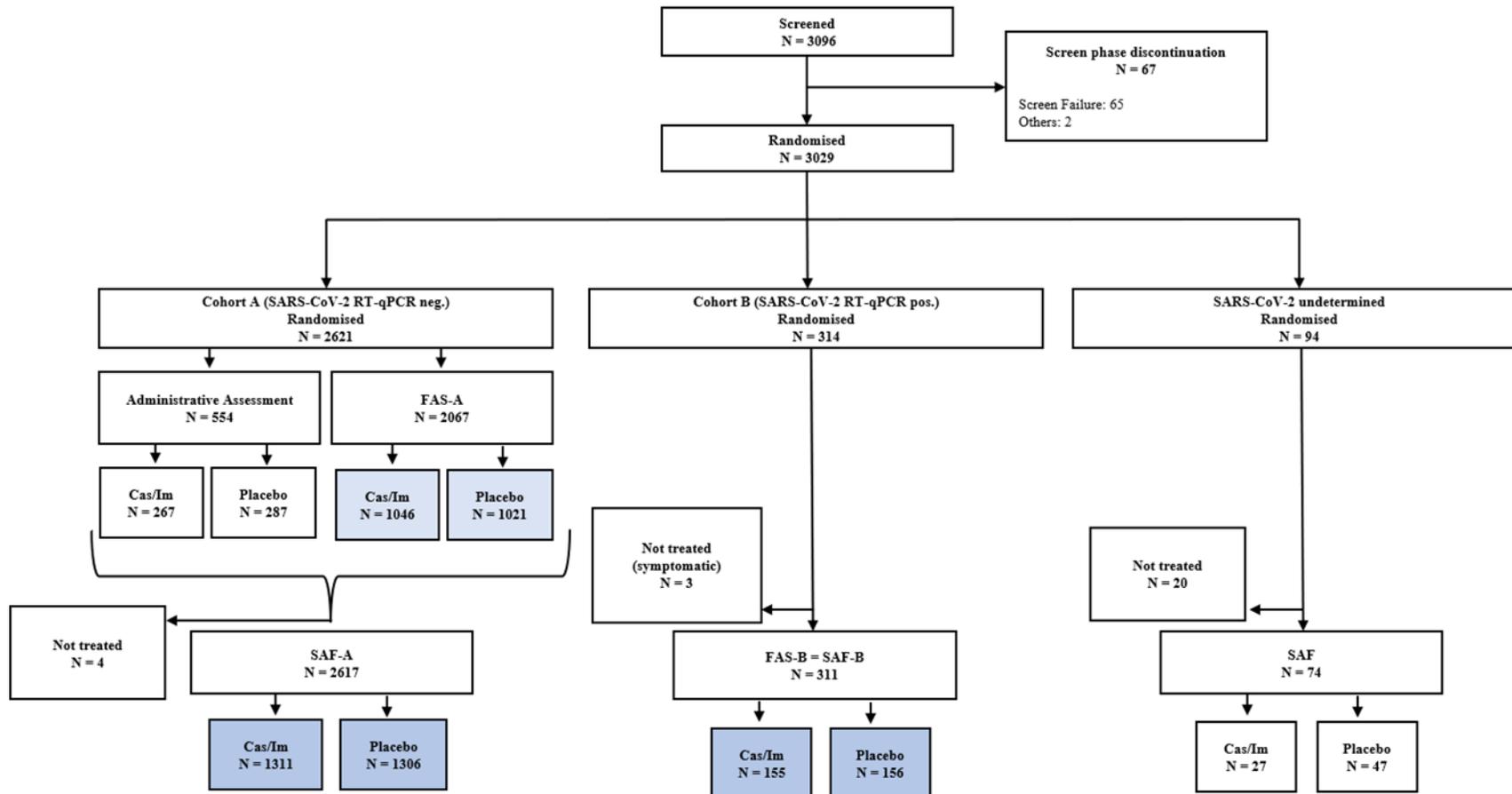


Abbildung 4-4: Patientenfluss in der Studie COV-2069 (Datenschnitt 11.03.2021)

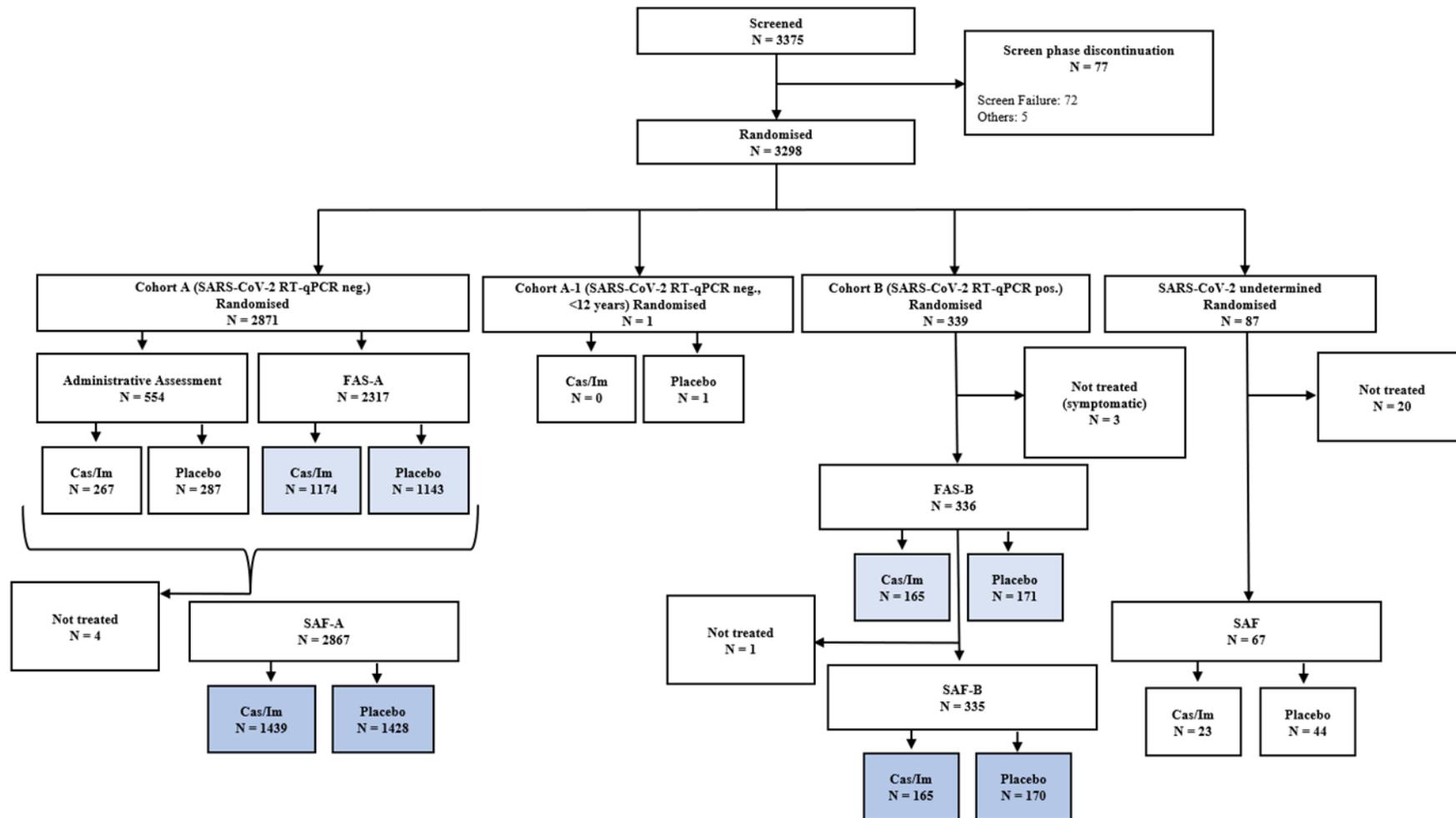


Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie COV-2069 (Datenschnitt 01.07.2021)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R10933-10987-COV-2069

Studie: **R10933-10987-COV-2069**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	CSR [39-41]
Statistischer Analyseplan	SAP [59]
Studienprotokoll	CTP [60]
Volltextpublikation	[32; 33]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie R10933-10987-COV-2069 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Personen wurden mittels einem Interactive Web Response Systems (IWRS) im Verhältnis 1:1 in die Studienarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung des Interactive Web Response Systems (IWRS) durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

R10933-10987-COV-2069 ist eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten waren bis zum Ende der Studie verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

R10933-10987-COV-2069 ist eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die behandelnden Personen waren bis zum Ende der Studie verblindet. Die behandelnden Personen durften nur in Notfällen entblindet werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studie verblindet war und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkte:**

- **Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29**
- **Anteil der Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion (unabhängig von Symptomen)**
- **Anteil der Personen mit einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (breite Definition)**
- **Anteil der Personen mit Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch oder Notfallambulanzbesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache**
- **Anzahl der Tage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der o. g. Endpunkte ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Die Studie wurde verblindet durchgeführt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkte: Anzahl der Tage mit versäumten täglichen Verpflichtungen aufgrund von COVID-19**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde verblindet durchgeführt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiteres das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine verblindete Studie. Die SAF-Population der Kohorte A beinhaltet auch Personen aus dem Administrative Assessment. Wie im SAP beschrieben, wurden 554 Teilnehmer:innen, die zwischen dem Beginn der Studie und dem 16.10.2020 in die Kohorte A randomisiert wurden, in das Administrative Assessment einbezogen, bei der es sich um eine erste deskriptive Analyse zur Bewertung der Studienannahmen handelte. Der Studienstatistiker sowie das Analyseteam wurden für diese Analyse entblindet. Alle Studienteilnehmer:innen sowie behandelnden Personen blieben verblindet. Die Personen aus diesem Administrative Assessment sind nicht Teil der Analyse der Wirksamkeitseindpunkte und werden nur ergänzend in einem Administrative Assessment Report im Anhang 4-G dargestellt; sie sind jedoch Teil der Population für die Analyse der Verträglichkeitseindpunkte und werden somit im Rahmen der Verträglichkeit dargestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Analysis-Population. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Die Analysen werden in einem separaten Anhang vorgelegt.