

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## **Modul 4 B**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
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.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
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.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	57
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	75
4.3.1.3.1.1 Mortalität.....	78
4.3.1.3.1.2 Morbidität.....	81

4.3.1.3.1.3	Lebensqualität.....	113
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit.....	118
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	126
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	136
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	137
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	137
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	137
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	137
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	138
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	138
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	140
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	141
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	141
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	141
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	141
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	142
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	142
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	144
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	144
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	144
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	144
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	146
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	146
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	147
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	147
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	150
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	162
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	163
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	163
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	163
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.....	164
4.6	Referenzliste.....	166
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>		<b>173</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>176</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>178</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>179</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>188</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>220</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Analysen .....</b>	<b>231</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	18
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien .....	25
Tabelle 4-4: Darstellung der Anzahl von Zentren und Ländern in der Studie COV-2067 (Datenschnitt 19.08.2021, mFAS) in den Kategorien „gesamt“, „< 10 Patient:innen“ in allen Armen bzw. „≥ 10 Patient:innen“ in allen Armen.....	48
Tabelle 4-5: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests .....	49
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-14: Ausschnitt zur verabreichten Begleitmedikation zur symptomatischen Therapie einer milden-moderaten COVID-19 in der Studie COV-2067 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-15: Risikofaktoren der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-16: Datenschnitte innerhalb der Studie COV-2067 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ .....	78

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ .....	81
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ .....	86
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ .....	89
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ .....	91
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ .....	93

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ ...	100
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ .....	105
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ ...	113
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ .....	118
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus Studie COV-2067 .....	127
Tabelle 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie COV-2067.....	128
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Geschlecht .....	130
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter.....	131

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter .....	132
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Viruslast .....	133
Tabelle 4-60: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau .....	134
Tabelle 4-61: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	138
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	138
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	139
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	139
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	140
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	142
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	142
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	143
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	143
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	145
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-73: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Tabelle 4-74: Patient:innengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	163
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R10933-10987-COV-2067.....	188
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R10933-10987-COV-2067.....	221



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
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) [46].....	71
Abbildung 4-3: Phylogenetische Beziehung der SARS-CoV-2-Nextstrain-Kladen [48] .....	72
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ zum Datenschnitt 18.02.2021 .....	98
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ zum Datenschnitt 19.08.2021 .....	99
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ zum Datenschnitt 18.02.2021 .....	103
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ zum Datenschnitt 19.08.2021 .....	104
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ zum Datenschnitt 18.02.2021 .	108
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ zum Datenschnitt 19.08.2021 .	109
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ zum Datenschnitt 18.02.2021 .	111
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ zum Datenschnitt 19.08.2021 .	112
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ zum Datenschnitt 18.02.2021 .....	116
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ zum Datenschnitt 19.08.2021 .....	117
Abbildung 4-14: Flow-Chart der Studie COV-2067 für den Datenschnitt 18.02.2021 .....	218
Abbildung 4-15: Flow-Chart der Studie COV-2067 für den Datenschnitt 19.08.2021 .....	219

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
CCOD	Clinical Cut-Off Date
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
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
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
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)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation (Extrakorporale Membranoxygenierung)
ECOD	Enrollment Cut-Off Date
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D-VAS	EuroQol Visuelle Analogskala
EUA	Emergency Use Authorization
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
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
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
Ig	Immunglobulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LLOD	Lower Limit of Detection
LS	Least Squares
MAV	Medically-attended Visit (medizinische Konsultation)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mFAS	Modified Full Analysis Set
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed-effect Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.d.	nicht durchgeführt
n.i.	nicht interpretierbar
NE	Not Evaluable
NIV	Non-Invasive Ventilation (Nicht-invasive Beatmung)
OR	Odds Ratio
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PGIS	Patient Global Impression Scales
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)
SD	Standard deviation
SE-C19	Symptoms Evolution of COVID-19
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SpO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VOC	Variant of Concern (Besorgniserregende Virusvariante)
VOI	Variant of Interest (Unter Beobachtung stehende Virusvariante)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WPAI+CIQ	Work Productivity and Activity Impairment and Classroom Impairment Questions questionnaire
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 Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19, Coronavirus Disease-2019) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. 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. Aufgrund der vergleichsweise langen Inkubationszeit, der Gefahr durch prä- und asymptomatische Übertragungen, dem Auftreten und der schnellen weltweiten Verbreitung neuer Virusvarianten (Variants of Concern, VOC und Variants of Interest, VOI), die sich in der Kontagiosität, der Sensitivität der Diagnostik, der Schwere des klinischen Verlaufes und/oder der Immunität nach Impfung oder Genesung unterscheiden, ist die Bekämpfung der Pandemie sehr langwierig und schwierig. In der frühen Phase der Erkrankung, in der die Virusreplikation im Vordergrund steht und die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten ist, dass eine Sauerstoffgabe erforderlich ist, werden Medikamente benötigt, die direkt antiviral an der Wirtszelle wirken und die Virusreplikation und somit die Produktion zahlreicher Nachkommenviren effektiv hemmen. Durch rasches Eingreifen in die frühe Infektion können potenziell schwere Verläufe mit Hospitalisierungen und Beatmungspflichtigkeit verhindert und das Gesundheitssystem gerade in der Pandemiesituation entlastet werden.

Casirivimab/Imdevimab war die erste zugelassene Kombination monoklonaler Antikörper, die in der frühen Phase der Erkrankung gezielt antiviral wirkt. Ihr Einsatz verhindert Hospitalisierungen und Todesfälle, sowie die Progression zu einer sauerstoffpflichtigen COVID-19-Erkrankung und deckt somit den wichtigen, bisher nicht ausreichend durch medikamentöse Alternativen abgedeckten Bedarf von Patient:innen, die initial ambulant versorgt werden.

#### **Fragestellung**

Welchen Zusatznutzen zeigt Casirivimab/Imdevimab bei der Behandlung 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 ohne zusätzliche Sauerstofftherapie mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe?

## Datenquellen

Die Nutzenbewertung basiert auf der Zulassungsstudie COV-2067. Die Studie COV-2067 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase I/II/III-Studie mit einer Studiendauer von 169 Tagen, die unter Verwendung eines adaptiven Masterprotokolls durchgeführt wurde. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Daten der Phase III ab Protokollamendment 6 zu Patient:innen im Alter von  $\geq 18$  Jahren, die bei Randomisierung nicht schwanger waren, dargestellt (Kohorte 1).

## Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	<b>Patient:innen-population</b>	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.	Patient:innen-population abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	<b>Intervention</b>	Casirivimab/Imdevimab nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Casirivimab/Imdevimab muss zulassungskonform erfolgen.
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Vergleichstherapie abweichend	Entspricht der vom G-BA benannten ZVT [5].
4	<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	Keine patient:innen-relevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [6] und IQWiG Methodenpapier [7]
5	<b>Studiendesign</b>	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [8]



Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen, Case-Reports	
6	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	-
7	<b>Publikationstyp</b>	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).
8	<b>Studienstatus</b>	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-2067 beinhaltet über 1000 Patient:innen je Behandlungsarm mit über zehn Zentren, die beobachteten Effektschätzer haben weitestgehend einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ( $p < 0,001$ ), die Ergebnisse innerhalb der Studie sind konsistent und erfüllt somit die Anforderungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Ausmaßkategorie „Beleg“ [7]. Zusätzlich sind alle Anforderungen der Committee for Proprietary Medical Products (CPMP)-Richtlinie für die Einreichung einer

pivotalen Studie erfüllt [9]. Die Studie COV-2067 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 neun 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). Es wurden zwei Datenschnitte durchgeführt (Tabelle 4-16). Aufgrund des Informationsgewinns durch die zusätzlichen Patient:innen und längere Nachbeobachtung wird der zweite Datenschnitt vom 19.08.2021 für die Nutzenbewertung als relevanter eingeschätzt. Zur Ableitung des Zusatznutzen werden demnach die Hauptanalysen des zweiten Datenschnitts 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 Patient:innen (ab 12 Jahren) zur Behandlung einer bestätigten COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung besteht, zur Verfügung steht und im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe einen erheblichen Zusatznutzen zeigt. Zwar liegen aus der Studie COV-2067 ausschließlich Daten zu erwachsenen Patient:innen vor, allerdings ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten auf die adoleszente Population auszugehen (auch basierend auf den Feststellungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur [EMA, European Medicines Agency]). In der Studie COV-2067 erfüllt Placebo die Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“, da gemäß Studienprotokoll bei Verschlechterung der COVID-19-Symptomatik eine COVID-19-Therapie entsprechend der lokalen Standards erlaubt war.

Das Infektionsgeschehen zeigte, dass sich Virusvarianten und ihre Verbreitung schnell und unvorhersehbar entwickeln (vgl. 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.

Bei der Betrachtung der Neutralisationsfähigkeit gegenüber Virusvarianten ergeben sich zwei Fallkonstellationen: 1. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante und 2. Casirivimab/Imdevimab neutralisiert eine Virusvariante wie z. B. Omikron nicht (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 der Fachinformation nicht angewendet wird [2-4; 10].

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

Für die Behandlung von COVID-19 bei Patient:innen (ab 12 Jahren) ohne Sauerstoffbedarf und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19-Erkrankung vorlag, zeigten sich konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT in den Domänen Morbidität und Verträglichkeit (Tabelle 4-2), denen kein Nachteil in den Domänen Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenübersteht.

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

Endpunkt	Casirivimab/ Imdevimab Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Placebo Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert	Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>				
<b>Morbidität</b>				
Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	11/1192 (0,9)	40/1193 (3,4)	RR = 0,28 [0,14; 0,53] < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	11/1192 (0,9)	40/1193 (3,4)	RR = 0,28 [0,14; 0,53] < 0,0001	(unterstützend zur Hauptanalyse)
Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29	8/1189 (0,7)	29/1193 (2,4)	RR = 0,28 [0,13; 0,60] 0,0005	(unterstützend zur Hauptanalyse)

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 Patient:innen mit Notaufnahmesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	13/1192 (1,1)	53/1193 (4,4)	RR = 0,25 [0,13; 0,45] < 0,0001	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmesuch aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	3/1192 (0,3)	16/1193 (1,3)	RR = 0,19 [0,05; 0,64] 0,0043	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anteil der Patient:innen mit Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	8/1192 (0,7)	31/1193 (2,6)	RR = 0,26 [0,12; 0,56] 0,0002	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen	683/1192 (57,3)	591/1193 (49,5)	rHR = 0,79 [0,70; 0,88] < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit	633/1192 (53,1)	547/1193 (45,9)	rHR = 0,76 [0,68; 0,85] < 0,0001	<i>(wird zum Ableiten des Zusatznutzens nicht herangezogen)</i>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten	652/1192 (54,7)	610/1193 (51,1)	rHR = 0,82 [0,74; 0,92] 0,0003	<i>(wird zum Ableiten des Zusatznutzens nicht herangezogen)</i>
<b>Verträglichkeit</b>				
Anteil der Patient:innen mit UE	129/1329 (9,7)	163/1332 (12,2)	RR = 0,79 [0,64; 0,99] 0,0368	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 3	21/1329 (1,6)	40/1332 (3,0)	RR = 0,53 [0,31; 0,89] 0,0142	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit UE Grad ≥ 3	24/1329 (1,8)	49/1332 (3,7)	RR = 0,49 [0,30; 0,80] 0,0031	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

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 Patient:innen mit SUE	22/1329 (1,7)	56/1332 (4,2)	RR = 0,39 [0,24; 0,64] < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Gesamtzusatznutzen</b>				<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.				

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

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

- Für die Kategorie Verträglichkeit zeigte sich insgesamt ein außerordentlich günstiges Sicherheitsprofil und damit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Durch die Verringerung des Risikos von Hospitalisierungen oder Todesfällen um 72 % und der Verkürzung der Dauer schwerer Symptome um 3 Tage im Vergleich zu ZVT liegt für Casirivimab/Imdevimab ein **Beleg für einen erheblichen 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 zeigt Casirivimab/Imdevimab bei der Behandlung 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 ohne zusätzliche Sauerstofftherapie mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe?

#### **Patient:innenpopulation**

Die für die Fragestellung relevante Population umfasst Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ohne zusätzliche Sauerstoffgabe und mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf.

**Intervention**

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

**Vergleichstherapie**

Die ZVT ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

**Endpunkte**

Die Nutzenbewertung wird auf Basis patient:innenrelevanter Endpunkte durchgeführt. Folgende Endpunkte werden als patient:innenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

*Mortalität*

- Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29
  - Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 169\*

*Morbidität*

- Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29
  - Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29
  - Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29\*
  - Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29\*
  - Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29\*
  - Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29\*
- Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29
- Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29
- Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29
- Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen
- Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit
- Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EuroQol Visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) um 15 Punkte



- Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 10 Punkte\*

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten

#### *Verträglichkeit*

- Anteil der Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Anteil der Patient:innen mit UE Grad  $\geq 3$ , UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5
- Anteil der Patient:innen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Anteil der Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE
- Anteil der Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI, adverse events of special interest)\*

\* ergänzende Analysen (Diese Analysen werden in der Darstellung der Ergebnisse im Abschnitt 4.3.1.3 jeweils mit der übergeordneten Hauptanalyse aufgeführt.)

### **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 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>	<b>Begründung</b>
1	<b>Patiente:innen-population</b>	Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.	Patient:innen-population abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	<b>Intervention</b>	Casirivimab/Imdevimab nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Casirivimab/Imdevimab muss zulassungskonform erfolgen.
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Vergleichstherapie abweichend	Entspricht der vom G-BA benannten ZVT [5].
4	<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	Keine patient:innen-relevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [6] und IQWiG Methodenpapier [7]
5	<b>Studiendesign</b>	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	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	-	-
7	<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [8]

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	
8	<b>Studienstatus</b>	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 RCTs 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 4-3). 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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) Suchportal der World Health Organization (WHO), Clinical Data Suchportal der

European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 15.02.2022 in den Studienregistern/Studienresultatdatenbanken 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 –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem 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.*

---

<sup>1</sup> 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

Auf der Internetseite des 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 dem 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
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene



## B Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Zusammenfassung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene zu Beginn jedes Endpunkts 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie werden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (Tabelle 4-75).

#### 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.*

*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-2067 zu Studienbeginn erhoben:

- Demografische Charakteristika
  - Alter
  - Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Übergewicht
  - Geschlecht
  - Ethnie/Ethnische Gruppe
  - Land bzw. Geographische Region

- Krankheitsspezifische Charakteristika
  - Viruslast
  - Ergebnis der qualitativen, quantitativen RT-qPCR (Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)
  - Serostatus
  - C-reaktives Protein
  - Zeit zwischen Auftreten der ersten COVID-19-bezogenen Symptome und Randomisierung

### **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-2067 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 aufgeführt.

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

#### *Mortalität*

- Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29
  - Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 169\*

#### *Morbidität*

- Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29
  - Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29\*
  - Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29\*
  - Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29\*
  - Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29\*
- Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29

- Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29
- Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29
- Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen
- Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit
- Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte
  - Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 10 Punkte\*

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten

#### *Verträglichkeit*

- Anteil der Patient:innen mit UE
- Anteil der Patient:innen mit UE Grad  $\geq 3$ , UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5
- Anteil der Patient:innen mit SUE
- Anteil der Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE
- Anteil der Patient:innen mit AESI\*

\* ergänzende Analysen (Diese Analysen werden in der Darstellung der Ergebnisse im Abschnitt 4.3.1.3 jeweils mit der übergeordneten Hauptanalyse aufgeführt.)

Die Begründungen für die Patient:innenrelevanz werden nachfolgend ausgeführt.

#### *Mortalität*

- Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 bzw. bis einschließlich Tag 169

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

#### *Morbidität*

- Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 sowie
  - Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29
  - Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29

- Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29
- Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29

Bewertung: Patient:innen mit COVID-19 werden vor allem aufgrund einer ausgeprägten respiratorischen Symptomatik (mit Atemnot) in der Notaufnahme behandelt bzw. hospitalisiert. Gemäß dem Robert Koch-Institut (RKI) werden in Deutschland etwa ein Zehntel der registrierten COVID-19-Fälle hospitalisiert. Etwa ein Fünftel der hospitalisierten Patient:innen in Deutschland wurde beatmet [11]. Neben der Komplikation einer beatmungspflichtigen Pneumonie können bei Patient:innen, die aufgrund einer schweren oder kritischen 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. So sind in einer Analyse mit über 10000 Patient:innen in Deutschland 22 % der hospitalisierten Patient:innen verstorben [11]. Die Verhinderung des Fortschreitens zu einer schweren oder kritischen COVID-19-Erkrankung und somit auch die Verhinderung einer Hospitalisierung dieser Patient:innen ist ein wichtiges Therapieziel. Die Zusammensetzung der Komponenten Hospitalisierung, Notaufnahmebesuch und Tod durch jegliche Ursache ist patient:innenrelevant.

Da sich die Virussuppression durch eine antivirale Therapie nicht unmittelbar klinisch zeigt und somit das Auftreten sehr früher COVID-19-bedingter Krankenhausaufenthalte oder Todesfälle möglicherweise nicht durch eine solche Therapie beeinflussbar ist, wird ergänzend eine Landmark-Analyse dargestellt, welche die Wirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab bezogen auf COVID-19-bedingte Krankenhausaufenthalte oder Todesfälle von Tag 4 bis Tag 29 untersucht.

Die Endpunkte zu Hospitalisierung 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß AM-NutzenV stehen [6].

- Aufnahme in eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29

Bewertung: Bei etwa einem Drittel der hospitalisierten Patient:innen in Deutschland wurde aufgrund des weiteren Fortschreitens der COVID-19 eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich [12]. Von den intensivpflichtigen Patient:innen mussten zwei Drittel invasiv beatmet werden, was wiederum mit einem deutlich höheren Versterberisiko im Vergleich zu Patient:innen ohne invasive Beatmung einherging (53 % vs. 16 %) [11]. Die Aufnahme auf der Intensivstation ist demnach mit einem deutlich erhöhten Risiko für Tod assoziiert und somit patient:innenrelevant.

- Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29 sowie Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29

Bewertung: Als Komplikation von COVID-19 können Pneumonien auftreten, die bis zu einem beatmungspflichtigen Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) fortschreiten können [13].

Liegt in Folge der COVID-19-Pneumonie eine respiratorische Insuffizienz vor, erfolgt zunächst eine konventionelle Gabe von Sauerstoff mittels Nasensonde oder Mund-Nasen-Maske/Venturi-Maske. Bei progredientem Verlauf und akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (Sauerstoffpartialdruck/ inspiratorische Sauerstofffraktion,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 100\text{--}330$  mgHg) sollte eine High-Flow-Sauerstofftherapie oder Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)/nicht-invasive Beatmung (NIV) mit zusätzlicher Bauchlagerung erfolgen. Gleichzeitig wird bei COVID-19-Patient:innen mit einer akuten hypoxämischen Insuffizienz die Aufnahme auf der Intensivstation erforderlich, da es zu einer raschen Verschlechterung kommen kann. Gemäß S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patient:innen mit COVID-19 kann bei einer schwereren Hypoxämie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg) die Intubation und invasive Beatmung in Erwägung gezogen werden und sollte bei einer Atemfrequenz von  $> 30$  Atemzüge/min und ab  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mmHg erfolgen. Bei Patient:innen mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient  $< 80$  bzw.  $60$  mmHg) ist nach Ausschöpfung sonstiger Therapiemaßnahmen der Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation) eine Option zur Stabilisierung des Gasaustausches [14].

Bei einer beatmungspflichtigen COVID-19-Pneumonie verschlechtert sich die Prognose für die Patient:innen deutlich. So zeigt eine Auswertung über 10000 hospitalisierte Patient:innen in Deutschland, dass die beatmungspflichtigen Patient:innen eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu nicht-beatmeten Patient:innen aufweisen [11]. Zudem kann speziell die oftmals lebensrettende invasive Beatmung sowohl mit akuten Komplikationen (z. B. Atemwegsverletzungen, Begünstigungen von Infektionen, Pneumothorax) als auch Langzeitschäden an der Lunge (z. B. Überdehnung der Lunge, Alveolarschäden, Ventilator-assoziierte Atrophie der Atemhilfsmuskulatur) einhergehen. Außerdem macht sie beispielsweise eine Analgesie und Sedierung der Patient:innen erforderlich, die für die Patient:innen den Verlust des Bewusstseins und der Kontaktfähigkeit bedeuten. Insgesamt ist eine beatmungspflichtige Pneumonie bei COVID-19 für die Patient:innen aufgrund ihrer Symptomatik besonders belastend und geht mit einer niedrigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher und ist somit unmittelbar patient:innenrelevant.

Bei Vorliegen einer Pneumonie liegt eine moderate COVID-19-Erkrankung vor. Geht diese mit einer zunehmenden Atemnot einher (plus Atemfrequenz von  $> 30$  Atemzüge/min; schwere Atemnot oder Sauerstoffsättigung,  $\text{SpO}_2 < 90\%$  bei Raumluft) liegt gemäß WHO-Kriterien eine schwere COVID-19 vor; bei Vorliegen

eines ARDS liegt eine kritische Erkrankung vor [15]. Somit gibt das Vorliegen einer Pneumonie und der gegebenenfalls daraus resultierende Sauerstoffbedarf bzw. die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung einen direkten Hinweis auf die Krankheitsschwere. Der klinische Status von COVID-19-Patient:innen, darunter der Bedarf an einer zusätzlichen Sauerstofftherapie oder einer mechanischen Beatmung, wird vom G-BA als patient:innenrelevant betrachtet [16]. Auch im Kontext anderer Erkrankungen, die zu einer eingeschränkten Lungenfunktion führen, wird die Notwendigkeit einer Beatmungsunterstützung vom G-BA als patient:innenrelevant angesehen und gilt als valider Endpunkt [17; 18].

- Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen sowie Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit

Bewertung: Für die Erhebung von COVID-19-Symptomen im ambulanten Bereich wurde der Symptoms Evolution of COVID-19 (SE-C19) gemäß den Empfehlungen der Food and Drug Administration (FDA) entwickelt [19-21]. Unter dem Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ werden die Symptome Fieber, Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten, Schüttelfrost, Übelkeit, Diarrhöe, Kopfschmerzen, rote/tränende Augen, Gliederschmerzen wie Muskelschmerzen, Verlust von Geschmacks-/Geruchssinn, Fatigue, Appetitverlust, Schwindel, Druck/Enge in der Brust, Brustschmerzen, Bauchschmerzen, laufende Nase und Sputum/Schleim zusammengefasst. Die „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Tag, an dem die Patient:innen keines dieser insgesamt 19 Symptome mehr aufwiesen. Ausgenommen davon waren die Symptome Fatigue, Kopfschmerz und Husten, für die Patient:innen eine milde/moderate Ausprägung oder ebenfalls Symptomfreiheit aufweisen konnten, damit sie als Responder im Rahmen dieses Endpunktes galten. Der Schweregrad der Symptome wurde von den Patient:innen im Rahmen der SE-C19 Erhebung auf einer 4-Punkt-Skala (0: keine; 1: milde; 2: moderate; 3: schwere) jeweils für den Zeitraum der vergangenen 24 Stunden bewertet.

Des Weiteren erfolgte auf Empfehlungen der FDA die Erhebung des Items „Rückkehr zu normaler Gesundheit“ [19; 22]. Mit diesem Item erfolgte neben der Einschätzung des Schweregrades von Symptomen eine binäre Bewertung (ja/nein) des Gesundheitszustandes durch die Patient:innen, ebenfalls für den Zeitraum der vergangenen 24 Stunden. Die Besserung von Symptomen respiratorischer Erkrankungen wird vom G-BA als patient:innenrelevant anerkannt [23]. Ein mittels Patient Global Impression Scales (PGIS) abgefragtes Einzelitem erlaubt es, eine breitere Einschätzung der Patient:innen über die Gesundheit bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität außerhalb der Grenzen eines einzelnen Konstruktes zu bekommen.

- Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte

Bewertung: Die Patient:innenrelevanz ergibt sich daraus, dass es sich um eine direkte Bewertung des eigenen Gesundheitszustandes durch die Patient:innen selbst handelt. Die EQ-5D-VAS ist ein akzeptierter patient:innenrelevanter Morbiditätsendpunkt [24].

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten

Bewertung: Die Erhebung des Items „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ erfolgte auf Empfehlungen der FDA [19; 22]. Gerade bei milden bis moderaten Verläufen werden Langzeitfolgen einer COVID-19-Erkrankung beobachtet, die als Long-COVID (langanhaltende Symptome oder Beschwerden > vier bis 12 Wochen nach der akuten Erkrankung) 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 [25]. Die Ausübung von normalen Aktivitäten stellt somit für Patient:innen mit COVID-19 einen therapiesensitiven Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nach AM-NutzenV patient:innenrelevant [6].

#### *Verträglichkeit*

- Anteil der Patient:innen mit UE
- Anteil der Patient:innen mit UE Grad  $\geq 3$ , UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5
- Anteil der Patient:innen mit SUE
- Anteil der Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE
- Anteil der Patient:innen mit AESI

Die AESI werden entsprechend ihrer Patient:innenrelevanz an verschiedenen Stellen dargestellt. Die AESI „Infusionsbedingte Reaktionen Grad  $\geq 2$ “ und „Überempfindlichkeitsreaktionen Grad  $\geq 2$ “ werden bei der spezifischen Verträglichkeit dargestellt. Das AESI „Jegliches UE, welches zu einer medizinischen Konsultation (MAV, Medically-attended Visit: hospitalization, emergency room visit, urgent care visit, physician’s office visit or telemedicine visit) führte, unabhängig davon, ob diese in Zusammenhang mit COVID-19 stand oder nicht“ wird differenziert dargestellt, um eine Doppelzählung mit der Wirksamkeit zu vermeiden. Zum einen werden medizinische Konsultationen in Zusammenhang mit COVID-19 ausschließlich beim entsprechenden Wirksamkeitsendpunkt dargestellt. Zum anderen werden UE, die zu medizinischen Konsultationen ohne Zusammenhang mit COVID-19 führten, in den Daten zur „Allgemeinen Verträglichkeit“ gezählt und nicht separat dargestellt.



Das AESI „Schwangerschaften“ wird bei den SUEs abgebildet, sofern es zu einem Geburtsfehler bzw. einer kongenitalen Anomalie entsprechend der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kam.

Bewertung: Unerwünschte Ereignisse sind für den Betroffenen direkt erfahrbar und sind nach AM-NutzenV patient:innenrelevant [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 der bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktor „Land“ bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl zu Studienbeginn in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. 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].

#### *Time-to-Event-Analysen*

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das Hazard Ratio (HR) und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patient:innen unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 %-Quantil und das 50 %-Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS® mit Hilfe der Prozeduren PROC PHREG und PROC LIFETEST vorgenommen.

#### *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.

Bei den Endpunkten „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“, „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“, „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ sowie „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS“ wurde zusätzlich noch das reverse Hazard Ratio (rHR) berechnet und dargestellt. Dies ermöglicht im Fall von  $HR > 1$  und statistisch signifikanten Ergebnissen den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten für das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.

#### *Analyse der „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“*

Bei Infektionskrankheiten ist ein erfolgreiches Behandlungsergebnis eine vollständige Beseitigung der Symptome (siehe z. B. FDA Guidance for Industry Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis), so auch beim SE-C19 [26]. Die Zeit bis zum Abklingen der COVID-19-Symptome wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Tag definiert, an dem die Patient:innen bei 16 Symptomen keine Symptome (Wert 0) hatten und bei drei Symptomen keine Symptome oder leichte/mittlere Symptome (Wert 1) aufwiesen. Weitere Informationen zum SE-C19 finden sich in der Operationalisierung (Tabelle 4-36) sowie in Anhang 4-G [19].

#### *Analyse der „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS“*

Für die Analyse der „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS“ wurden die metrisch skalierten Subskalen mittels TTE-Analysen auf Basis von Schwellenwerten (MID, Minimal Important Difference) dargestellt. Alle Analysen basieren auf dem Zeitraum von Randomisierung bis einschließlich Tag 169.

#### *Analyse von Verträglichkeitsendpunkten*

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG [7; 27] empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach dem bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktor erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. 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 Interaktionsterm berechnet. Subgruppenkategorien wie „Missing“ oder „Unknown“ wurden für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen. Die Effektschätzer in den Subgruppenkategorien wurden in SAS<sup>®</sup> berechnet, indem die Subgruppen mit einem BY Statement in das jeweilige Modell ergänzt wurden. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS<sup>®</sup> 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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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 verwendet<sup>6</sup> werden.

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

Heterogenität<sup>7,5</sup> 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-2067 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.

---

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

Ergänzende Analysen sind:

- „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 169“ als ergänzende Analyse zum Endpunkt „Tod durch jegliche Ursache zum Tag 29“
- Folgende Endpunkte gelten als ergänzende Analysen zum Endpunkt „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“:
  - Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29
  - Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29
  - Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29
  - Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29
- Für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ gelten folgende Analysen als ergänzend:
  - Die Hauptanalyse des EQ-5D-VAS umfasst die Untersuchung mittels der unbestätigten klinisch relevanten Veränderung (Verschlechterung bzw. Verbesserung) von 15 Punkten. Eine ergänzende Analyse umfasst die Untersuchung mittels der unbestätigten klinisch relevanten Veränderung (Verschlechterung bzw. Verbesserung) der Punktwerte um mindestens 10 Punkte in Form der Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung (bzw. Verbesserung) des Gesundheitszustandes im Vergleich zum Studienbeginn (Zeit bis zur Abnahme bzw. Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte).
  - Für die Hauptanalyse bei der Verschlechterung wurde Tod oder COVID-19-bedingte Hospitalisierungen als Ereignis gewertet. Für die Sensitivitätsanalyse wurde Tod als Ereignis gewertet und COVID-19-bedingte Hospitalisierungen zensiert.
  - Mittelwertsdifferenz der EQ-5D-VAS bis einschließlich Tag 29 (MMRM, Mixed-effect Model for Repeated Measures-Analyse)
  - Mittelwerte der EQ-5D-VAS über den Studienverlauf bis einschließlich Tag 29 (grafische Darstellung)

- Die Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen zur EQ-5D-VAS befinden sich in Anhang 4-G.
- Für die Endpunkte „Anteil der Patient:innen mit UE“, „Anteil der Patient:innen mit UE Grad  $\geq 3$ “ sowie „Anteil der Patient:innen mit SUE“ wird ergänzend eine Analyse „ausgenommen krankheitsbedingter Ereignisse“ durchgeführt. Zudem wird der Endpunkt „Anteil der Patient:innen 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 4-75).

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 modified Full Analysis Set (mFAS)-Population bzw. Safety Analysis Set (SAF)-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  $\geq 3$ , 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: „Land“) 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 die Studie COV-2067 nur Patient:innen mit einer milden und moderaten COVID-19 eingeschlossen hat, die alle ohne Sauerstoffbedarf ambulant betreut werden konnten. Weitere RCTs untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Casirivimab/Imdevimab in anderen Patient:innenkollektiven. Die Studie COV-2066 untersuchte hospitalisierte Patient:innen mit schwerer und kritischer COVID-19-Erkrankung.

Die Studie COV-2069 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Casirivimab/Imdevimab als Postexpositionsprophylaxe.

Folgende Subgruppen waren in der Studie COV-2067 präspezifiziert (*a priori* definierte Subgruppen):

- Viruslast
- Serostatus

Weiterhin werden in diesem Nutzendossier zur Studie COV-2067 untersucht:

- Geschlecht
- Alter
- Land bzw. geographische Region (Stratifizierungsfaktor)

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 Dossiervorlage (Modul 4) gefordert. Bei der Subgruppe Geschlecht wurde zwischen „männlich“ und „weiblich“ unterschieden.

#### *Alter*

Für die Subgruppenanalyse nach Alter sind die Trennpunkte „18–64 Jahre“, „65–75 Jahre“ und „≥ 75 Jahre“ von Interesse. Diese Trennpunkte präzisieren die vorgeschlagenen Trennpunkte des SAPs der Studie COV-2067 „< 18 Jahre“, „18–< 65 Jahre“, „≥ 50 Jahre“, „≥ 65 Jahre“, „≥ 75 Jahre“. Für Patient:innen unter 18 Jahren liegen für die Nutzenbewertung keine Daten vor.

#### *Land bzw. geographische Region (anstelle von Zentrumseffekten)*

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patient:innen hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet [28]. Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patient:innen 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 [28]. 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 Patient:innenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Erst auf der Ebene „Land“ hat ein größerer Anteil der Einheiten mehr als zehn Patient:innen pro Behandlungsarm. Ein Pooling auf der Ebene „Zentrum“ ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrumseffekten aufgrund der hohen Zentrenzahl mit jeweils wenigen Patient:innen aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (siehe Tabelle 4-4). Die Studie COV-2067 wurde in den USA und in Mexiko durchgeführt. Somit wurde im vorliegenden Ergebnisbericht ein Pooling auf der Ebene „Land“ 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 4-4: Darstellung der Anzahl von Zentren und Ländern in der Studie COV-2067 (Datenschnitt 19.08.2021, mFAS) in den Kategorien „gesamt“, „< 10 Patient:innen“ in allen Armen bzw. „≥ 10 Patient:innen“ in allen Armen

Kategorie	Zentren			Länder		
	n	%	% randomisierte Patient:innen	n	%	% randomisierte Patient:innen
Gesamt	76	100	100	2	100	100
< 10	49	64,5	17,1	0	0	0
≥ 10	27	35,5	82,9	2	100	100

## Weitere Subgruppen

### *Viruslast*

Eine hohe Viruslast wurde mit einem höheren Risiko für schwerere Krankheitsverläufe und Tod in Verbindung gebracht [29]. Daher wurde die Viruslast zu Studienbeginn als relevant für den Verlauf der Erkrankung eingeschätzt. Die Subgruppenkategorien („> 10<sup>4</sup> Kopien/ml“, „> 10<sup>5</sup> Kopien/ml“, „> 10<sup>6</sup> Kopien/ml“, „> 10<sup>7</sup> Kopien/ml“) wurden für die Analyse in disjunkte Kategorien eingeteilt („≤ 10<sup>5</sup> Kopien/ml“, „> 10<sup>5</sup>–≤ 10<sup>6</sup> Kopien/ml“, „> 10<sup>6</sup>–≤ 10<sup>7</sup> Kopien/ml“, „> 10<sup>7</sup> Kopien/ml“).

### *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 der einer COVID-19-Erkrankung eingeschätzt. Der präspezifizierte Trennpunkt zur Unterscheidung ist „positiv“, „negativ“ oder „anderer/unklar“. Die Subgruppenkategorie „anderer/unklar“ enthält Patient:innen, 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 4-5).

Tabelle 4-5: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglich- keit	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	1	8	1	7	17
Anzahl der Subgruppen	5	5	5	4	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	5	40	5	28	78
Durchgeführte Subgruppenanalysen <sup>a</sup>	0	21	4	9	34
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	0	1,05	0,2	0,45	1,7

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

<sup>a</sup> Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Der p-Wert eines Interaktionstests war nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als zehn Patient:innen 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 34 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 82,52 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung ca. 83 %. 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 Patient:innen 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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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 sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

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 ist<sup>12</sup>.

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<sup>13, 14, 15</sup>

*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.*
- *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).*

---

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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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 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 4-6: 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-2067	ja	ja	abgeschlossen	169 Tage Datenschnitt: 18.02.2021 19.08.2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einzelne ko-administrierte, i.v.-injizierte Dosis Casirivimab/ Imdevimab 1200 mg</li> <li>• Einzelne i.v.-injizierte Dosis Placebo</li> </ul>
COV-2066	ja	ja	abgeschlossen	169 Tage Datenschnitt: 08.07.2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einzelne ko-administrierte, i.v.-injizierte Dosis Casirivimab/ Imdevimab 2400 mg</li> <li>• Einzelne ko-administrierte, i.v.-injizierte Dosis Casirivimab/ Imdevimab 8000 mg</li> <li>• Einzelne i.v.-injizierte Dosis Placebo</li> </ul>

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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 Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: 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-2066	A2: keine zulassungskonforme Dosierung

#### 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.*



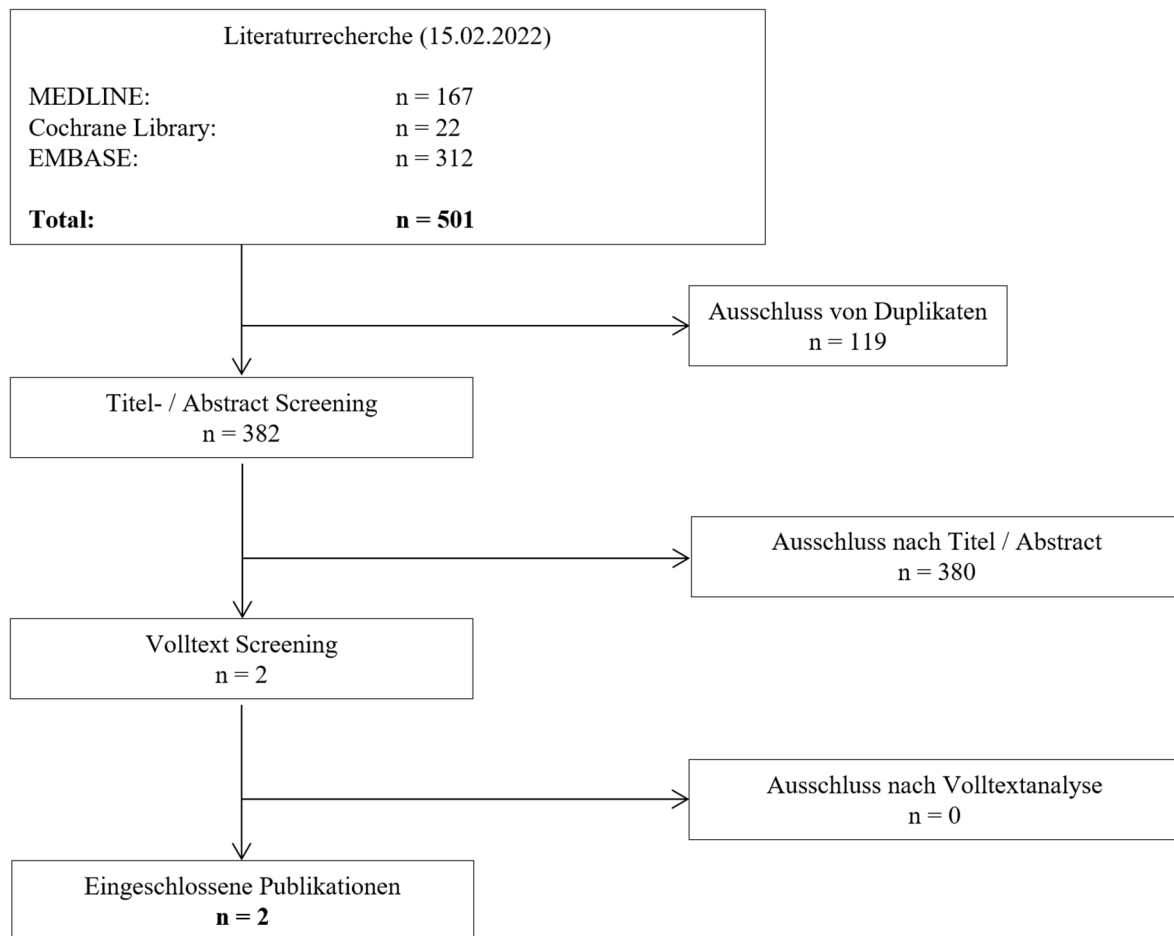


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 380 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden zwei Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich als relevant eingeschlossen. Die zwei Publikationen beziehen sich auf die Studie COV-2067:

- Weinreich, D. M., Sivapalasingam, S., Norton, T., Ali, S., Gao, H., Bhore, R., Musser, B. J., Soo, Y., Rofail, D., Im, J. & et al. Januar 2021. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *New England journal of medicine*, 384, 238-51. [30]
- Weinreich, D. M., Sivapalasingam, S., Norton, T., Ali, S., Gao, H., Bhore, R., Xiao, J., Hooper, A. T., Hamilton, J. D., Musser, B. J., Rofail, D., Hussein, M., Im, J., Atmodjo, D. Y., Perry, C., Pan, C., Mahmood, A., Hosain, R., Davis, J. D., Turner, K. C., Baum, A., Kyratsous, C. A., Kim, Y., Cook, A., Kampman, W., Roque-Guerrero, L., Acloque, G., Aazami, H., Cannon, K., Simón-Campos, J. A., Bocchini, J. A., Kowal, B.,

DiCioccio, A. T., Soo, Y., Geba, G. P., Stahl, N., Lipsich, L., Braunstein, N., Herman, G. & Yancopoulos, G. D. Dezember 2021. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with covid-19. *New England Journal of Medicine*, 385. [31]

#### 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 4-6) 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 4-8: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
COV-2067	ClinicalTrials.gov [32] EU-CTR [33] ICTRP [34]	ja	ja	abgeschlossen
<sup>a</sup> 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 4-8 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 Dokuments 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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	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
<sup>a</sup> Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
COV-2067	ja	ja	nein	ja [35; 36]	ja [32-34]	ja [30; 31]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<sup>a</sup> 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. <sup>b</sup> Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. <sup>c</sup> Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. <sup>d</sup> 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 4-11: 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; patient:innenrelevante sekundäre Endpunkte
COV-2067	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, adaptive Phase I/II/III	Patient:innen mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherap ie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	Casirivimab/ Imdevimab (1200 mg) & Placebo  mFAS: 1192/1193  SAF-A: 1329/1332	<b>Behandlung:</b> Die Patient:innen erhielten eine einzelne ko-administrierte, i.v.-injizierte Dosis Casirivimab/ Imdevimab (in einer Dosierung von 1200 mg, 2400 mg <sup>b</sup> oder dem Körpergewichts- Äquivalent) oder eine einzelne i.v.-injizierte Dosis Placebo. <b>Follow-up:</b> An die Behandlung schloss sich eine 169-tägige Nachbeobachtung an. <b>Datenschnitte:</b> 18.02.2021 Interimsanalyse/ Hauptanalyse 1200 mg 19.08.2021	Die Studie wurde an 95 Zentren in den USA (87), Rumänien (1) und Mexiko (7) durchgeführt. 06/2020–08/2021	<b>Primärer Endpunkt der Kohorte 1:</b> Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 <b>Weitere Endpunkte<sup>c</sup>:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Zeit bis zum Abklingen von COVID-19- Symptomen</li> <li>• Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit</li> </ul>

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; patient:innenrelevante sekundäre Endpunkte
				Finale Analyse/ Sensitivitäts- analyse 1200 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte</li> <li>• Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten</li> </ul> <p><b>Verträglichkeit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit UE</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit UE Grad <math>\geq 3</math>, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit SUE</li> <li>• Behandlungsabbruch wegen UE</li> </ul>	
<p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p> <p><sup>a</sup> Die für die Nutzenbewertung relevante Analysepopulation (mFAS-Population) umfasst alle Patient:innen der FAS-Population ab Protokollamendment 6 des Phase III-Parts, mit <math>\geq 1</math> Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 und einem positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR Test zu Studienbeginn, die mit der zulassungskonformen Dosierung von 1200 mg Casirivimab/Imdevimab behandelt wurden..</p> <p><sup>b</sup> Bei der Intervention von 2400 mg Casirivimab/Imdevimab handelt es sich nicht um die zulassungskonforme Dosierung und es werden folglich keine Daten für diese Population vorgelegt.</p> <p><sup>c</sup> Eine vollständige Liste der innerhalb der Studie COV-2067 erhobenen Endpunkte befindet sich im CONSORT.</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Casirivimab/Imdevimab 1200 mg	Placebo
COV-2067	Eine einzelne ko-administrierte, i.v.-injizierte Dosis von 1200 mg Casirivimab/Imdevimab	Eine einzelne i.v.-injizierte Dosis Placebo

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Casirivimab/Imdevimab N = 1192	Placebo N = 1193
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>		
<b>Demografische Charakteristika</b>		
<b>Alter (Jahre)</b>		
n	1192	1193
MW (SD)	47,96 (14,69)	47,23 (14,55)
Median	49,0	48,0
Min; Max	18,0; 91,0	18,0; 90,0
<b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b>		
n	1192	1193
18–64	1043 (87,5)	1051 (88,1)
65–74	100 (8,4)	108 (9,1)
≥ 75	49 (4,1)	34 (2,8)
<b>Größe (cm)</b>		
n	1191	1193
MW (SD)	168,84 (10,76)	168,58 (11,17)
Median	169,0	167,6
Min; Max	123,0; 200,7	120,0; 210,8
<b>Gewicht (kg)</b>		
n	1191	1193
MW (SD)	90,61 (23,00)	89,76 (22,64)
Median	86,7	87,5
Min; Max	36,7; 228,6	43,1; 208,7
<b>Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n	1191	1193
MW (SD)	31,71 (7,17)	31,42 (6,66)
Median	30,7	30,9
Min; Max	17,2; 67,3	17,9; 65,9

<b>Studie COV-2067</b>	<b>Casirivimab/Imdevimab N = 1192</b>	<b>Placebo N = 1193</b>
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>		
<b>Übergewicht, n (%)</b>		
n	1192	1193
BMI < 30	504 (42,3)	488 (40,9)
BMI ≥ 30	687 (57,6)	705 (59,1)
Fehlend	1 (0,1)	0 (0,0)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
n	1192	1193
Männlich	579 (48,6)	580 (48,6)
Weiblich	613 (51,4)	613 (51,4)
<b>Ethnie/Ethnische Gruppe, n (%)</b>		
n	1192	1193
Weiß	979 (82,1)	984 (82,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	55 (4,6)	51 (4,3)
Asiatisch, amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas, hawaiianischer Ureinwohner oder anderer pazifischer Inselbewohner	85 (7,1)	70 (5,9)
Unbekannt oder nicht berichtet	73 (6,1)	88 (7,4)
<b>Land, n (%)</b>		
n	1192	1193
USA	1116 (93,6)	1112 (93,2)
Mexiko	76 (6,4)	81 (6,8)
<b>Viruslast in Nasopharynx-Abstrichen (Kopien/ml) zu Studienbeginn</b>		
n	1191	1191
MW (SD)	4,13 x 10 <sup>8</sup> (1,47 x 10 <sup>9</sup> )	3,52 x 10 <sup>8</sup> (1,15 x 10 <sup>9</sup> )
Median	8,89 x 10 <sup>6</sup>	7,26 x 10 <sup>6</sup>
Min; Max	357,0; 2,97 x 10 <sup>10</sup>	357,0; 1,61 x 10 <sup>10</sup>
<b>Viruslast-Kategorien zu Studienbeginn, n (%)</b>		
n	1192	1193
≤ 10 <sup>5</sup> Kopien/ml	260 (21,8)	242 (20,3)
> 10 <sup>5</sup> –10 <sup>6</sup> Kopien/ml	158 (13,3)	183 (15,3)
> 10 <sup>6</sup> –10 <sup>7</sup> Kopien/ml	183 (15,4)	205 (17,2)
> 10 <sup>7</sup> Kopien/ml	590 (49,5)	561 (47,0)
Unbekannt	1 (0,1)	2 (0,2)



<b>Studie COV-2067</b>	<b>Casirivimab/Imdevimab N = 1192</b>	<b>Placebo N = 1193</b>
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>		
<b>Ergebnis der qualitativen RT-qPCR, n (%)</b>		
n	1192	1193
Positiv ( $\geq$ LLOD)	1191 (99,9)	1191 (99,8)
Fehlend	1 (0,1)	2 (0,2)
<b>Serostatus zu Studienbeginn<sup>a</sup>, n (%)</b>		
n	1192	1193
Negativ	798 (66,9)	813 (68,1)
Positiv	311 (26,1)	284 (23,8)
Andere/unklar	83 (7,0)	96 (8,0)
<b>C-reaktives Protein zu Studienbeginn (mg/ml)</b>		
n	1172	1173
MW (SD)	13,35 (25,10)	13,36 (25,20)
Median	5,2	5,1
Min; Max	0,1; 323,3	0,2; 256,6
<b>Zeit zwischen Auftreten der ersten COVID-19-bezogenen Symptome und Randomisierung (Tage)</b>		
n	1192	1193
MW (SD)	3,30 (1,79)	3,25 (1,73)
Median	3,0	3,0
Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 7,0
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> 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.		

Gemäß Studienprotokoll durften die Patient:innen alle Medikamente einnehmen, die medizinisch indiziert waren, nicht-verschriebene Arzneimittel selber einnehmen (z. B. Antipyretika) und konnten ihre normale Medikamenteneinnahme und -behandlung (z. B. zur Therapie von Vorerkrankungen) während der gesamten Studienteilnahme fortsetzen. Bei Verschlechterung der COVID-19-Symptomatik war eine COVID-19-Therapie entsprechend der lokalen Standards erlaubt. Tabelle 4-14 zeigt eine Auswahl an verabreichten Begleitmedikationen, die in der Studie COV-2067 zwischen Studienbeginn (Tag 1) und Tag 29 gegeben wurden. Bei der Auswahl handelt sich um Arzneimittel, die zur Behandlung von COVID-19-Symptomen (z. B. Kopfschmerzen, Erkältungssymptome) bei einer milden COVID-19-Erkrankung in Frage kommen und von den Studienteilnehmer:innen eingenommen

wurden. Als Ausschlusskriterien waren eine frühere (30 Tage oder fünf terminale Halbwertszeiten vor Screening), derzeitige oder geplante Anwendung von COVID-19-Rekonvaleszenzplasma, monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 (z. B. Bamlanivimab), intravenösen Immunglobulinen (jede Indikation), systemischen Kortikosteroiden (jede Indikation) oder COVID-19-Behandlungen (zugelassen, genehmigt oder in der Erprobung) definiert. Ebenfalls ausgeschlossen waren gemäß Prüfprotokoll Patient:innen, die an einer klinischen Studie zur Erprobung von COVID-19-Behandlungen in der Vergangenheit oder gleichzeitig zur Studie COV-2067 teilgenommen haben. Damit wurde die als ZVT festgelegte „Therapie nach Maßgabe des Arztes“, die eine bestmögliche, patient:innenindividuell optimierte Behandlung der COVID-19-Erkrankung gewährleistet, adäquat umgesetzt.

Tabelle 4-14: Ausschnitt zur verabreichten Begleitmedikation zur symptomatischen Therapie einer milden-moderaten COVID-19 in der Studie COV-2067 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Casirivimab/Imdevimab N = 1192	Placebo N = 1193
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>		
<b>Begleitmedikation, n (%)</b>		
Patient:innen mit mindestens einer begleitenden Medikation	789 (66,2)	786 (65,9)
Paracetamol	251 (21,1)	245 (20,5)
Ibuprofen	92 (7,7)	107 (9,0)
Husten- und Erkältungsmittel <sup>a</sup>	53 (4,4)	64 (5,4)
Arzneimittel zur Selbstbehandlung bei Erkältungskrankheiten auf Paracetamolbasis	24 (2,0)	36 (3,0)
Acetylsalicylsäure	3 (0,3)	5 (0,4)
Acetylsalicylsäure/Koffein	1 (0,1)	0
Hydrocodon Bitartrat/Ibuprofen	1 (0,1)	0
Chlorphenamin Maleat/Ibuprofen/ Phenylephrin Hydrochlorid	0	1 (0,1)
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		
<sup>a</sup> Expektoranzien, Mukolytika, Opium-Alkaloide und Derivate, andere Antitussiva, Opium-Derivate und Expektoranzien.		

Eine vollständige Liste der verabreichten Begleitmedikation von Tag 1 bis Tag 29 findet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-15: Risikofaktoren der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Casirivimab/Imdevimab N = 1192	Placebo N = 1193
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>		
<b>Risikofaktoren, n (%)</b>		
Alter $\geq$ 50 Jahre	594 (49,83)	565 (47,36)
Übergewicht definiert als: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	687 (57,63)	705 (59,09)
Kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich Bluthochdruck	439 (36,83)	418 (35,04)
Chronische Lungenerkrankung, einschließlich Asthma	200 (16,78)	209 (17,52)
Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2	144 (12,08)	153 (12,82)
Chronische Nierenerkrankung, einschließlich Dialysepatient:innen	11 (0,92)	9 (0,75)
Chronische Lebererkrankung	8 (0,67)	5 (0,42)
Immunsupprimiert	32 (2,68)	17 (1,42)
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

*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-2067 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase I/II/III-Studie. Die Studie wurde unter Verwendung eines adaptiven Masterprotokolls durchgeführt, um im Studienverlauf bei Vorhandensein neuer Erkenntnisse zum Beispiel zur Wirksamkeit, zu Dosierungen, zu therapeutischen Kombinationen oder bei Anforderungen von Zulassungsbehörden Anpassungen vornehmen zu können und gleichzeitig eine nahtlose Rekrutierung zu ermöglichen. Alle durchgeführten Änderungen wurden durch

Protokollamendments eingeführt, sind im Studienprotokoll beschrieben und wurden im korrespondierenden SAP implementiert [35].

Es wurden Patient:innen mit diagnostisch bestätigter SARS-CoV-2-Infektion ( $\leq 72$  h vor Randomisierung), COVID-19-Symptomen (Symptombeginn  $\leq$  sieben Tage vor Randomisierung) und ohne Sauerstoffbedarf ( $SpO_2 \geq 93$  % bei Raumluft), die ambulant betreut werden konnten, eingeschlossen. Der Einschluss erfolgte in eine von drei Kohorten. Patient:innen  $\geq 18$  Jahre und nicht schwanger zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden in Kohorte 1 eingeschlossen. Patient:innen unter 18 Jahren wurden in Kohorte 2 und zum Zeitpunkt der Randomisierung schwangere Patientinnen jeden Alters wurden in Kohorte 3 eingeschlossen. Aufgrund von Analysen zur Pharmakokinetik und Wirksamkeit der Phase I- und -II-Teile wurde im Phase III-Teil entsprechend des adaptiven Masterprotokolls ab Protokollamendment 6 der Studienarm mit 8000 mg Casirivimab/Imdevimab geschlossen und neu ein Studienarm mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab eingeführt. Ab diesem Zeitpunkt erfolgte ebenfalls nur noch der Einschluss von Patient:innen mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf (siehe Tabelle 4-15).

In der Phase III (Kohorte 1, ab Protokollamendment 6) betrug das Zuteilungsverhältnis zu den drei Behandlungsgruppen 1:1:1 (Placebo oder zwei unterschiedliche Dosierungen [1200 mg oder 2400 mg] von Casirivimab/Imdevimab). Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines Interactive Web Response Systems (IWRS) vorgenommen und erfolgte in der Phase III stratifiziert nach Land. Die Studienphase umfasste eine 1-tägige Behandlungsphase und eine 169-tägige Nachbeobachtungsphase (Tabelle 4-11, Tabelle 4-12).

Im vorliegenden Dossier werden entsprechend des für dieses Nutzendossiers relevanten Anwendungsgebietes ausschließlich Daten der Phase III zu Patient:innen im Alter von  $\geq 18$  Jahren zum Vergleich von 1200 mg Casirivimab/Imdevimab und Placebo dargestellt (Kohorte 1). Für die weiteren im Rahmen der Studie COV-2067 untersuchten Patient:innen der Kohorte 2 (Patient:innen im Alter von  $< 18$  Jahren) und Kohorte 3 (bei Randomisierung schwangere Patientinnen) liegen aktuell noch keine Daten vor, da beide Kohorten noch rekrutieren (Stand der Information: 07.03.2022). Für die adoleszente Population (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mind. 40 kg) ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten auszugehen; dies gilt auch basierend auf den Feststellungen der EMA, welche die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer darstellen [37].

Die weiteren im Rahmen der Studie COV-2067 untersuchten Patient:innen der Kohorte 2 (Patient:innen im Alter von 0 bis  $< 18$  Jahren) und Kohorte 3 (bei Randomisierung schwangere Patientinnen) sind zwar Teil der Fragestellung, es sind jedoch aufgrund einer verzögerten Rekrutierung keine Daten vorhanden.

### Datenschnitte

Tabelle 4-16 gibt eine Übersicht über die erstellten Datenschnitte. Es waren zwei Datenschnitte geplant. Der erste Datenschnitt vom 18.02.2021 entspricht der finalen Analyse des 2400 mg-Armes im Vergleich zu Placebo. Dieser Datenschnitt umfasst alle Patient:innen, die

bis zum 17.01.2021 (im Phase III-Teil der Studie COV-2067) randomisiert wurden. Die Rekrutierung in den Phase III-Teil der Studie war zu diesem Zeitpunkt noch nicht beendet. Zum gleichen Zeitpunkt erfolgte eine Interimsanalyse der 1200 mg-Dosierung (Patient:innen rekrutiert nach Protokollamendment 6). Diese Interimsanalyse wurde zur Hauptanalyse, nachdem der primäre Endpunkt des 1200 mg-Armes die im SAP präspezifizierten Bedingungen erreichte. Beim Datenschnitt befanden sich 736 (Casirivimab/Imdevimab) bzw. 748 (Placebo) Patient:innen in der mFAS.

Der zweite Datenschnitt vom 19.08.2021 umfasste alle Patient:innen, die nach Protokollamendment 6 bis einschließlich 24.02.2021 rekrutiert wurden, und erfolgte, nachdem der/die letzte bis zum 24.02.2021 rekrutierte Patient:in die 169-tägige Nachbeobachtungsphase erreicht hatte. Beim Datenschnitt befanden sich 1192 (Casirivimab/Imdevimab) bzw. 1193 (Placebo) Patient:innen in der mFAS. Aufgrund des Informationsgewinns durch Einschluss der zusätzlichen Patient:innen von 18.01.2021 bis zum 24.02.2021 wird der Datenschnitt vom 19.08.2021 als maßgeblich für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Ab dem 25.02.2021, mit dem Protokollamendment 8, wurden Patient:innen auf Empfehlung des IDMC nicht mehr auf Placebo randomisiert. Nach den US-spezifischen Protokollamendments 9 und 10 wurden weitere Untersuchungen bzgl. Long-COVID durchgeführt (vgl. Anhang 4-E). Diese Daten liegen derzeit noch nicht vor. Gleichzeitig sind sie durch den fehlenden Vergleichsarm für die Zusatznutzenbewertung nicht von Relevanz.

Tabelle 4-16: Datenschnitte innerhalb der Studie COV-2067 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt (CCOD <sup>a</sup> )	ECOD <sup>b</sup> DBLD <sup>c</sup>	N (Casirivimab/ Imdevimab & Placebo)	Rationale des Datenschnitts (SAP/CSR)	Vorab geplant (SAP)	Von Zulassungs- behörden gefordert	Referenz Zulassungs- dokument
18.02.2021	17.01.2021 15.03.2021	mFAS: 736/748 SAF: 827/828	Interims- analyse/ Hauptanalyse <sup>d</sup> 1200 mg	Ja	Ja	CSR [35]
19.08.2021	24.02.2021 10.09.2021	mFAS: 1192/1193 SAF: 1329/1332	Finale Analyse/ Sensitivitäts- analyse <sup>d</sup> 1200 mg	Ja	Ja	CSR [36]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.						
<sup>a</sup> Clinical Cut-Off Date						
<sup>b</sup> Enrollment Cut-Off Date						
<sup>c</sup> Database Lock Date						
<sup>d</sup> Bezeichnung laut CSR, weicht von der Betrachtung im Dossier, wie oben beschrieben, ab.						

## Analysepopulationen

### *FAS-Population*

Die Studienpopulation umfasst alle in der Studie COV-2067 randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht (FAS-Population, Full Analysis Set).

### *mFAS-Population*

Die für die Nutzenbewertung relevante Analysepopulation (mFAS-Population, modified Full Analysis Set) umfasst alle Patient:innen der FAS-Population mit  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 und einem positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR Test zu Studienbeginn. Dies waren 1192 Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm mit 1200 mg und 1193 Patient:innen im Placebo-Arm. Die Datenanalyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patient:innen wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

### *SAF-Population*

Die Sicherheitspopulation (SAF-Population) umfasste alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dies waren 1329 Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm mit 1200 mg und 1332 Patient:innen im Placebo-Arm. Die Patient:innen wurden unabhängig von der Randomisierung entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert („as treated“).

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie COV-2067 auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulation im Anwendungsgebiet und der SARS-CoV-2-infizierten deutschen Population mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf gegeben.

SARS-CoV-2 infiziert gleichermaßen alle Altersgruppen. 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 [38]. Die Studienpopulation der Studie COV-2067 deckt mit einer breiten Altersspanne von 18 bis 90 Jahren hinreichend alle Altersgruppen ab und umfasst sowohl weibliche als auch männliche Patient:innen.

Das relevante Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. Diese waren in der Studie definiert als Personen ab 50 Jahre, BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , kardiovaskuläre Erkrankung (inklusive Hypertonus), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Immunsuppression. Da das RKI als Risikogruppen für schwere Verläufe unter anderem ältere Personen ab etwa 50–60 Jahren, Männer, adipöse Personen, Schwangere, Personen mit bestimmten Vorerkrankungen, wie Herz-Kreislaufkrankungen (z. B. koronare Herzerkrankung und Bluthochdruck), chronischen Lungenerkrankungen (z. B. COPD, Chronic

Obstructive Pulmonary Disease), chronischen Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen, sowie Patient:innen mit geschwächtem Immunsystem definiert, deckt sich dies ebenfalls mit den eingeschlossenen Patient:innen [39]. Insgesamt waren ca. 48 % der eingeschlossenen Patient:innen in der Studie COV-2067 über 50 Jahre alt, ca. 58 % hatten einen BMI  $\geq 30$ , bei ca. 36 % der Patient:innen lag eine kardiovaskuläre Erkrankung (inkl. Hypertonie), bei ca. 17 % eine chronische Lungenerkrankung (inkl. Asthma), bei ca. 12 % Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2), bei weniger als 1 % eine chronische Nierenerkrankung (inkl. Dialysepatient:innen) vor und ca. 2 % waren immunsupprimiert. Dies entspricht in etwa der Aufteilung, die man für die genannten Risikofaktoren auch in der deutschen Gesamtbevölkerung findet (50,9 % > 50 Jahre; ca. 33,2 % 12-Monatsprävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen inkl. Hypertonie; ca. 23,5 % BMI  $\geq 30$  / ca. 60 % BMI  $\geq 25$ ; 12 % 12-Monatsprävalenz chronische Lungenerkrankung; 8,85 % Lebenszeitprävalenz Diabetes mellitus; ca. 2,3 % chronische Nierenerkrankungen) [40-45].

### **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).

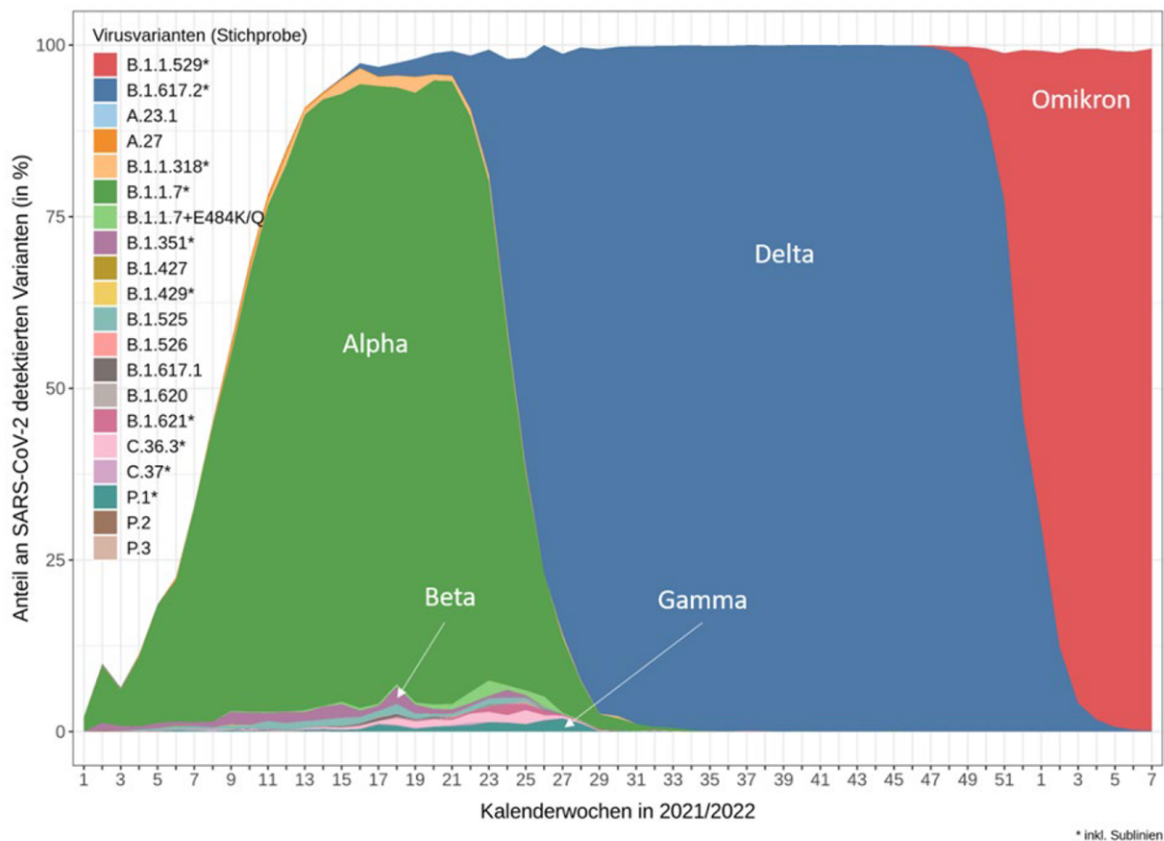


Abbildung 4-2: Prozentuale Anteile der VOC und VOI bezogen auf die Genomsequenzen aus der Stichprobe des RKI, absteigend sortiert nach Anteil. Die Abbildung zeigt auch Varianten, die deeskaliert wurden und damit nicht mehr als VOI gelten. (Stand der Information: 03.03.2022) [46]

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 [47].



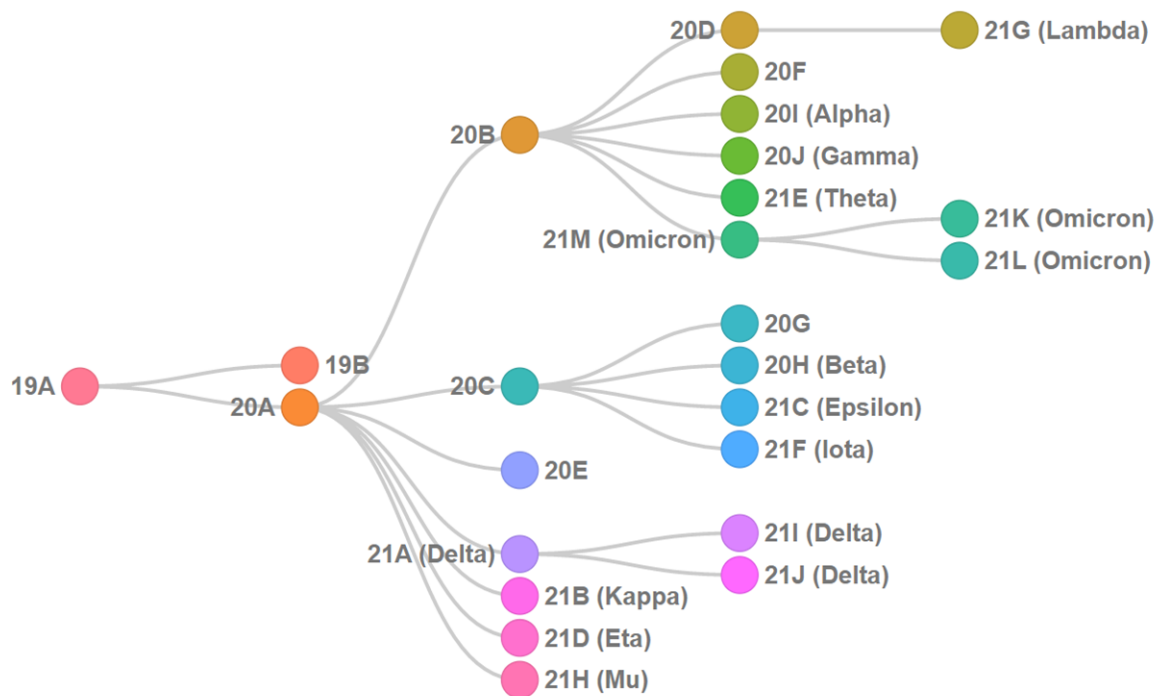


Abbildung 4-3: Phylogenetische Beziehung der SARS-CoV-2-Nextstrain-Kladen [48]

Aus der bisherigen Entwicklung von SARS-CoV-2 ist somit eher nicht davon auszugehen, dass die nächste vorherrschende VOC oder die unter Beobachtung stehende Varianten aus den derzeit zirkulierenden Omikron-Viren hervorgeht, sondern sich, wie bei den anderen VOC, bereits an einer anderen Stelle aus einer älteren Vorfahrenlinie entwickelt hat oder noch entwickeln wird [48].

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-COVRIN bzw. den Hinweisen des Paul-Ehrlich-Instituts und der Fachinformation nicht angewendet wird [2-4; 10].

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

#### 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 4-17: 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:in	Behandelnde Personen			
COV-2067	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Studie COV-2067 wurde unter Verwendung eines IWRS durchgeführt. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase I/II/III-Studie (unter Verwendung eines adaptiven Masterprotokolls), wobei hier der Phase III-Teil betrachtet wird. 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 Patient: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-2067 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 4-18: 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 Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen	Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit		
COV-2067	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

### Überblick über die Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens

Die Analysen gliedern sich wie folgt: Es gibt neun 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). Es wurden zwei Datenschnitte durchgeführt (Tabelle 4-16). Aufgrund des Informationsgewinns durch die zusätzlichen Patient:innen und längere Nachbeobachtung wird der zweite Datenschnitt vom 19.08.2021 für die Nutzenbewertung als relevanter eingeschätzt. Zur Ableitung des Zusatznutzen werden demnach die Hauptanalysen des zweiten Datenschnitts 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  $\geq 3$ ) 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 Mortalität

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“

Studie	Operationalisierung
COV-2067	<p>Als Operationalisierung wurde „Tod durch jegliche Ursache“ gewählt, um alle Todesfälle ohne Ausschluss aufgrund von vermuteten Kausalitäten in die Analyse einzubeziehen.</p> <p><b>Analysen</b></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 169 berichtet. Auf die Darstellung der Analyse „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 120“ wurde verzichtet, da sie im Hinblick auf die Analysen bis einschließlich Tag 29 und Tag 169 keinen Informationsgewinn liefert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung von „Tod durch jegliche Ursache“ erfolgte durchgehend von der Randomisierung bis zum Studienende an Tag 169.</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 4-20: 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-2067	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-2067 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 4-21: Ergebnisse für „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>					
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/736 (0,1)	1/748 (0,1)	1,02 [0,06; 16,22] 1,0000	1,02 [0,06; 16,32]	0,00 [-0,37; 0,38]



Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 169					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/736 (0,1)	1/748 (0,1)	1,02 [0,06; 16,22] 1,0000	1,02 [0,06; 16,32]	0,00 [-0,37; 0,38]
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/1192 (0,1)	3/1193 (0,3)	0,33 [0,03; 3,20] 0,6247	0,34 [0,03; 3,25]	-0,17 [-0,50; 0,16]
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 169					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/1192 (0,1)	7/1193 (0,6)	0,14 [0,02; 1,16] 0,0699	0,14 [0,02; 1,17]	-0,50 [-0,97; -0,04]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. <sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

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

Insgesamt war die Inzidenz für das Ereignis „Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ sehr niedrig. Es verstarben zwischen Tag 1 und Tag 29 mehr Patient:innen im Placebo-Arm im Vergleich zum Casirivimab/Imdevimab-Arm (3/1193 [0,3 %] vs. 1/1192 [0,1 %],  $p = 0,6247$ ). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

*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 Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“

Studie	Operationalisierung
COV-2067	<p>Die Hospitalisierung oder der Notaufnahmebesuch stehen für einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf und sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für Tod assoziiert.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> </ul> <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung von Angaben zu Notaufnahmebesuchen aufgrund von COVID-19 und Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 erfolgte an Tag 7, 15, 22 und 29. Für den Endpunkt „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ wird der Anteil an Patient:innen mit einem Ereignis von der Randomisierung bis einschließlich Tag 29 und von Tag 4 bis einschließlich Tag 29 dargestellt. Für den Endpunkt „Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ sowie die Einzelkomponenten „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ und „Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19“ wird der Anteil an Patient:innen mit einem Ereignis von der Randomisierung bis einschließlich Tag 29 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder 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-2067	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die unterschiedlichen Endpunkte zu Hospitalisierung aufgrund von COVID-19, Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache lag in der Studie COV-2067 eine Verblindung der endpunkterhebenden Person vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Der primäre Endpunkt „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ wurde vergleichsweise spät im Studienprotokoll (Amendment 8, 12.03.2021) geändert. Dies geschah aufgrund eines Scientific Advices durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) am 30.11.2020 [49]. Der vorherige primäre Endpunkt „Anteil der Patient:innen mit medizinischen Konsultationen (MAV, Medically-attended Visit) aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ wurde durch das CHMP als zu weit gefasst eingeschätzt und der primäre Endpunkt wurde entsprechend angepasst. 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 „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder 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 4-24: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>					
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	7/736 (1,0)	24/748 (3,2)	0,30 [0,13; 0,68] 0,0024	0,29 [0,12; 0,68]	-2,26 [-3,70; -0,81]
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	7/736 (1,0)	24/748 (3,2)	0,30 [0,13; 0,68] 0,0024	0,29 [0,12; 0,68]	-2,26 [-3,70; -0,81]
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 <sup>c</sup>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/736 (0,1)	1/748 (0,1)	1,02 [0,06; 16,22] 1,0000	1,02 [0,06; 16,32]	0,00 [-0,37; 0,38]
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	11/1192 (0,9)	40/1193 (3,4)	0,28 [0,14; 0,53] < 0,0001	0,27 [0,14; 0,53]	-2,43 [-3,59; -1,27]
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	11/1192 (0,9)	40/1193 (3,4)	0,28 [0,14; 0,53] < 0,0001	0,27 [0,14; 0,53]	-2,43 [-3,59; -1,27]
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 <sup>c</sup>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/1192 (0,1)	3/1193 (0,3)	0,33 [0,03; 3,20] 0,6247	0,34 [0,03; 3,25]	-0,17 [-0,50; 0,16]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
<sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
<sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					
<sup>c</sup> Unter Mortalität dargestellte Komponente					
Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	5/735 (0,7)	18/748 (2,4)	0,28 [0,11; 0,76] 0,0101	0,28 [0,10; 0,75]	-1,73 [-2,97; -0,48]
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	8/1189 (0,7)	29/1193 (2,4)	0,28 [0,13; 0,60] 0,0005	0,27 [0,12; 0,60]	-1,76 [-2,75; -0,77]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
<sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
<sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>					
Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	9/736 (1,2)	34/748 (4,5)	0,27 [0,13; 0,56] 0,0001	0,26 [0,12; 0,55]	-3,32 [-5,01; -1,63]
Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	3/736 (0,4)	12/748 (1,6)	0,25 [0,07; 0,90] 0,0343	0,25 [0,07; 0,89]	-1,20 [-2,21; -0,19]

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

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	7/736 (1,0)	24/748 (3,2)	0,30 [0,13; 0,68] 0,0024	0,29 [0,12; 0,68]	-2,26 [-3,70; -0,81]
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 <sup>c</sup>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/736 (0,1)	1/748 (0,1)	1,02 [0,06; 16,22] 1,0000	1,02 [0,06; 16,32]	0,00 [-0,37; 0,38]
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	13/1192 (1,1)	53/1193 (4,4)	0,25 [0,13; 0,45] < 0,0001	0,24 [0,13; 0,44]	-3,35 [-4,66; -2,04]
Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	3/1192 (0,3)	16/1193 (1,3)	0,19 [0,05; 0,64] 0,0043	0,18 [0,05; 0,64]	-1,09 [-1,80; -0,38]
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	11/1192 (0,9)	40/1193 (3,4)	0,28 [0,14; 0,53] < 0,0001	0,27 [0,14; 0,53]	-2,43 [-3,59; -1,27]
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 <sup>c</sup>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/1192 (0,1)	3/1193 (0,3)	0,33 [0,03; 3,20] 0,6247	0,34 [0,03; 3,25]	-0,17 [-0,50; 0,16]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. <sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo <sup>c</sup> Unter Mortalität dargestellte Komponente					

### **Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“**

In der Studie COV-2067 zeigen Casirivimab/Imdevimab einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo in Bezug auf verschiedene Kombinationen und Einzelbetrachtungen über die Erhebung von Angaben zu Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 und Notaufnahmebesuchen aufgrund von COVID-19 sowie Tod durch jegliche Ursache. Das relative Risiko für „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ war für Casirivimab/Imdevimab um 72 % ( $p < 0,0001$ ) im Vergleich zu Placebo reduziert. Casirivimab/Imdevimab reduzieren ebenso statistisch signifikant das relative Risiko für „Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ vs. Placebo um 75 % ( $p < 0,0001$ ). In der Einzelbetrachtung der „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ und der „Notaufnahmebesuche aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ liegt die relative Risikoreduktion von Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo bei 72 % bzw. 81 % und ist somit statistisch signifikant ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0043$ ).

*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 Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29**

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
COV-2067	<p>Die Aufnahme auf der Intensivstation steht für einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf und ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Tod assoziiert.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung von Angaben zu einer COVID-19-bedingten Aufnahme auf eine Intensivstation erfolgte an Tag 7, 15, 22 und 29. Für den Endpunkt „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19“ wird der Anteil an Patient:innen mit einem Ereignis von der Randomisierung bis einschließlich Tag 29 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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 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-2067	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Endpunkt „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ lag in der Studie COV-2067 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 „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 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 4-29: Ergebnisse für „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	3/736 (0,4)	7/748 (0,9)	0,44 [0,11; 1,68] 0,3422	0,43 [0,11; 1,69]	-0,53 [-1,36; 0,30]
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	3/1192 (0,3)	9/1193 (0,8)	0,33 [0,09; 1,23] 0,1450	0,33 [0,09; 1,24]	-0,50 [-1,07; 0,06]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. <sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

### Beschreibung der Ergebnisse für „Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“

Aufnahmen auf einer Intensivstation waren innerhalb der Studie COV-2067 selten. Casirivimab/Imdevimab zeigen für die Anzahl an „Aufnahmen auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ einen numerischen Vorteil gegenüber Placebo (3/1192 [0,3 %] vs. 9/1193 [0,8 %]), der statistisch nicht signifikant ist ( $p = 0,1450$ ).

*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

#### 4.3.1.3.1.2.3 Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“

Studie	Operationalisierung
COV-2067	<p>Die Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes steht für einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf und ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Tod assoziiert.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoff aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29.</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung von „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19“ erfolgte an Tag 7, 15, 22 und 29. Es wird der Anteil an Patient:innen, die aufgrund von COVID-19 zusätzlichen Sauerstoff benötigen, von der Randomisierung bis einschließlich Tag 29 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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 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-2067	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ lag in der Studie COV-2067 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 „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 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 4-32: Ergebnisse für „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	4/736 (0,5)	16/748 (2,1)	0,25 [0,09; 0,76] 0,0113	0,25 [0,08; 0,75]	-1,60 [-2,76; -0,43]
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	8/1192 (0,7)	31/1193 (2,6)	0,26 [0,12; 0,56] 0,0002	0,25 [0,12; 0,56]	-1,93 [-2,94; -0,91]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. <sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

### Beschreibung der Ergebnisse für „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“

Das Risiko für die „Notwendigkeit von zusätzlichem Sauerstoff aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ war für Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm vs. Placebo statistisch signifikant um 74 % reduziert ( $p = 0,0002$ ).

*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

#### 4.3.1.3.1.2.4 Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“

Studie	Operationalisierung
COV-2067	<p>Die mechanische Beatmung steht für einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf und ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Tod assoziiert.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung von „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19“ erfolgte an Tag 7, 15, 22 und 29. Es wird der Anteil an Patient:innen, die aufgrund von COVID-19 eine mechanische Beatmung benötigen, von der Randomisierung bis einschließlich Tag 29 berichtet.</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 „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 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-2067	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ lag in der Studie COV-2067 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 „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 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 4-35: Ergebnisse für „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/736 (0,1)	2/748 (0,3)	0,51 [0,05; 5,59] 1,0000	0,51 [0,05; 5,62]	-0,13 [-0,59; 0,32]
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/1192 (0,1)	5/1193 (0,4)	0,20 [0,02; 1,71] 0,2182	0,20 [0,02; 1,75]	-0,34 [-0,74; 0,07]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. <sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

### Beschreibung der Ergebnisse für „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“

Casirivimab/Imdevimab zeigen für den Anteil an Patient:innen mit „mechanischer Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ einen numerischen Vorteil gegenüber Placebo (1/1192 [0,1 %] vs. 5/1193 [0,4 %]), der statistisch nicht signifikant ist ( $p = 0,2182$ ). Insgesamt war die Ereignisrate bei den in der Studie COV-2067 eingeschlossenen Patient:innen mit milder bis moderater COVID-19-Erkrankung, die ambulant betreut werden konnten, mindestens einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufwiesen, aber keinen zusätzlichen Sauerstoffbedarf hatten, jedoch sehr gering.

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

#### 4.3.1.3.1.2.5 Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“

Studie	Operationalisierung
COV-2067	<p>Zur Beurteilung des Verlaufs von COVID-19 wurde der Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ erhoben. Als COVID-19-Symptome wurden Fieber, Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten, Schüttelfrost, Übelkeit, Diarrhöe, Kopfschmerzen, rote/tränende Augen, Gliederschmerzen wie Muskelschmerzen, Verlust von Geschmacks-/Geruchssinn, Fatigue, Appetitverlust, Schwindel, Druck/Enge in der Brust, Brustschmerzen, Bauchschmerzen, laufende Nase und Sputum/Schleim erfasst. Die Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Tag, an dem die Patient:innen keines dieser insgesamt 19 Symptome mehr aufwiesen. Ausgenommen davon waren die Symptome Fatigue, Kopfschmerz und Husten, für die Patient:innen eine milde/moderate Ausprägung oder ebenfalls Symptomfreiheit aufweisen konnten, damit sie als Responder im Rahmen dieses Endpunktes galten.</p> <p>Der Schweregrad der Symptome wurde von den Patient:innen im Rahmen der SE-C19 Erhebung auf einer 4-Punkt-Skala (0: keine; 1: milde; 2: moderate; 3: schwere) jeweils für den Zeitraum der vergangenen 24 Stunden bewertet.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Patient:innen machten von Tag 1 bis einschließlich Tag 29 täglich Angaben zu ihren Symptomen.</p> <p><b>Zensierung</b></p> <p>Es wurden nur Patient:innen mit einem Wert &gt; 3 in die Analyse eingeschlossen. Patient:innen mit einem Wert von ≤ 3 zu Studienbeginn wurden zensiert, um sicherzustellen, dass das beobachtete Abklingen von Symptomen einen Behandlungseffekt darstellt. Ohne diesen Zensierungsgrund könnten Patient:innen potenziell bereits zu Studienbeginn die Responderkriterien aufgrund von natürlichem Abklingen der Erkrankung erfüllen. Patient:innen mit fehlenden Wert zu Studienbeginn wurden zu Tag 0 zensiert.</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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ 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-2067	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ lag in der Studie COV-2067 eine Verblindung der endpunkterhebenden Person vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquote lag bis zum Studienende regelmäßig über 70 %. 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 „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsarm			
	Casirivimab/Imdevimab		Placebo	
Erhebungszeitpunkt	Patient:innen in der Studie, n <sup>a</sup> /N (%)	Patient:innen mit Ergebnis, n (%)	Patient:innen in der Studie, n <sup>a</sup> /N (%)	Patient:innen mit Ergebnis, n (%)
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>				
Baseline	1188/1192 (99,66)	1114 (93,77)	1190/1193 (99,75)	1101 (92,52)
Tag 2	1188/1192 (99,66)	1030 (86,70)	1190/1193 (99,75)	1018 (85,55)
Tag 3	1188/1192 (99,66)	1043 (87,79)	1190/1193 (99,75)	999 (83,95)

Studie COV-2067	Behandlungsarm			
	Casirivimab/Imdevimab		Placebo	
Tag 4	1187/1192 (99,58)	1022 (86,10)	1190/1193 (99,75)	988 (83,03)
Tag 5	1186/1192 (99,50)	1005 (84,74)	1190/1193 (99,75)	974 (81,85)
Tag 6	1185/1192 (99,41)	1003 (84,64)	1189/1193 (99,66)	965 (81,16)
Tag 7	1184/1192 (99,33)	874 (73,82)	1189/1193 (99,66)	834 (70,14)
Tag 8	1184/1192 (99,33)	963 (81,33)	1188/1193 (99,58)	933 (78,54)
Tag 9	1184/1192 (99,33)	967 (81,67)	1188/1193 (99,58)	915 (77,02)
Tag 10	1184/1192 (99,33)	955 (80,66)	1187/1193 (99,50)	908 (76,50)
Tag 11	1183/1192 (99,24)	953 (80,56)	1184/1193 (99,25)	895 (75,59)
Tag 12	1183/1192 (99,24)	943 (79,71)	1184/1193 (99,25)	893 (75,42)
Tag 13	1183/1192 (99,24)	934 (78,95)	1184/1193 (99,25)	897 (75,76)
Tag 14	1183/1192 (99,24)	942 (79,63)	1182/1193 (99,08)	886 (74,96)
Tag 15	1183/1192 (99,24)	742 (62,72)	1181/1193 (98,99)	704 (59,61)
Tag 16	1181/1192 (99,08)	920 (77,90)	1181/1193 (98,99)	873 (73,92)
Tag 17	1181/1192 (99,08)	888 (75,19)	1181/1193 (98,99)	858 (72,65)
Tag 18	1181/1192 (99,08)	918 (77,73)	1181/1193 (98,99)	868 (73,50)
Tag 19	1180/1192 (98,99)	920 (77,97)	1181/1193 (98,99)	858 (72,65)
Tag 20	1180/1192 (98,99)	909 (77,03)	1181/1193 (98,99)	875 (74,09)

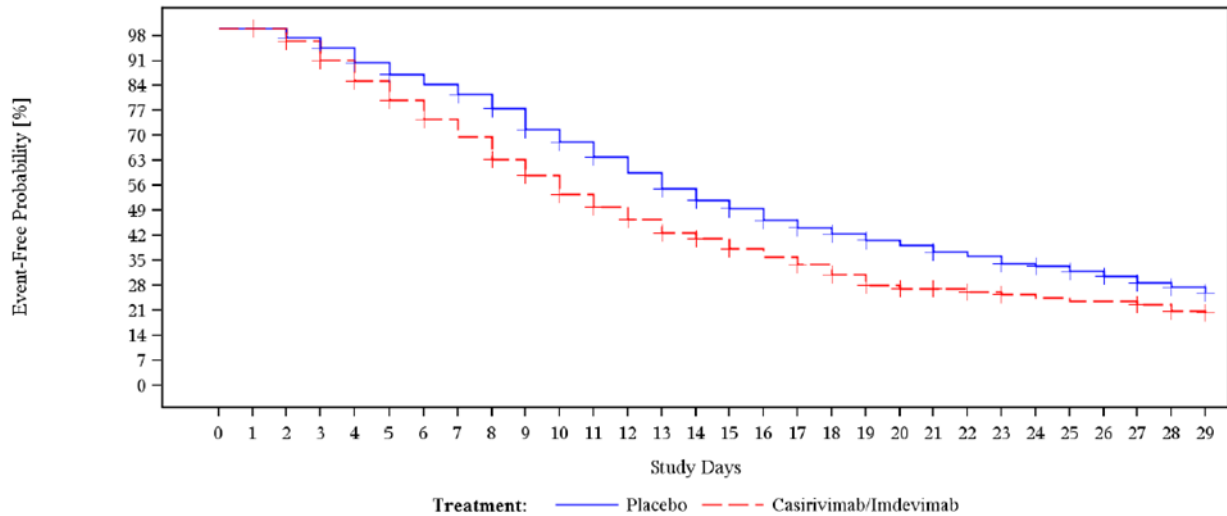


Studie COV-2067	Behandlungsarm			
	Casirivimab/Imdevimab		Placebo	
Tag 21	1180/1192 (98,99)	892 (75,59)	1180/1193 (98,91)	862 (73,05)
Tag 22	1179/1192 (98,91)	899 (76,25)	1178/1193 (98,74)	863 (73,26)
Tag 23	1178/1192 (98,83)	899 (76,32)	1177/1193 (98,66)	849 (72,13)
Tag 24	1178/1192 (98,83)	880 (74,70)	1177/1193 (98,66)	835 (70,94)
Tag 25	1178/1192 (98,83)	864 (73,34)	1177/1193 (98,66)	841 (71,45)
Tag 26	1178/1192 (98,83)	878 (74,53)	1177/1193 (98,66)	834 (70,86)
Tag 27	1178/1192 (98,83)	861 (73,09)	1175/1193 (98,49)	838 (71,32)
Tag 28	1177/1192 (98,74)	843 (71,62)	1175/1193 (98,49)	809 (68,85)
Tag 29	1175/1192 (98,57)	554 (47,15)	1173/1193 (98,32)	534 (45,52)
<p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.  <sup>a</sup> Anzahl an behandelten Patient:innen, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt den Fragebogen hätten ausfüllen können.</p>				

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsgruppen		HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	rHR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo		
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	410/736 (55,7)	368/748 (49,2)	1,32 [1,14; 1,52] 0,0001	0,76 [0,66; 0,88] 0,0001
Median in Tagen [95%-KI]	11 [10; 13]	15 [14; 17]		
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	683/1192 (57,3)	591/1193 (49,5)	1,27 [1,14; 1,42] < 0,0001	0,79 [0,70; 0,88] < 0,0001
Median in Tagen [95%-KI]	11 [10; 12]	14 [13; 16]		
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Hazard Ratio Casirivimab/Imdevimab versus Placebo <sup>b</sup> Reverses Hazard Ratio Placebo versus Casirivimab/Imdevimab Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.				

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



**Patients At Risk**

Placebo	748	748	533	513	496	471	450	435	419	396	363	345	322	300	277	258	246	227	215	206	196	189	178	173	162	157	150	138	123	86
Casirivimab/Imdevimab	736	736	534	514	485	452	423	393	367	332	307	278	259	239	219	208	193	182	170	154	138	132	130	124	118	114	110	110	100	58

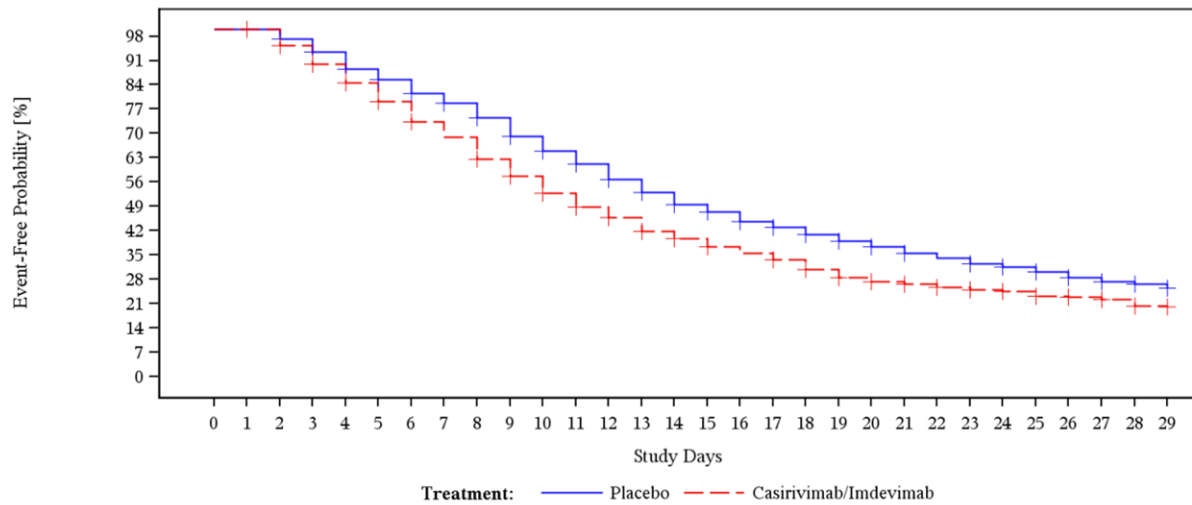
**Patients Censored**

Placebo	0	215	221	224	226	231	231	233	235	238	239	240	240	241	243	244	246	248	249	250	250	252	252	253	254	255	260	267	299	380
Casirivimab/Imdevimab	0	202	203	204	205	206	208	208	210	211	212	213	215	216	218	219	219	220	222	223	224	226	228	230	230	230	230	235	269	326

Showing data observed through Day 29  
 Clinical cutoff: 18FEB2021  
 Program: f-km-plot.sas  
 Output: fl-1-km-plot-tsres.pdf

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ zum Datenschnitt 18.02.2021

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



**Patients At Risk**

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

**Patients Censored**

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

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

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ zum Datenschnitt 19.08.2021

**Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“**

In der Studie COV-2067 zeigen Casirivimab/Imdevimab einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Bei Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm war die „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ um 3 Tage verkürzt. Die Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung von COVID-19-Symptomen ist für Placebo im Vergleich zu Casirivimab/Imdevimab um 21 % reduziert (rHR = 0,79; 95 %-KI [0,70; 0,88]; p < 0,0001).

*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

#### 4.3.1.3.1.2.6 Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“

Studie	Operationalisierung
COV-2067	<p>Die binäre Bewertung (ja/nein) des Items „Rückkehr zu normaler Gesundheit“ erfolgte durch die Patient:innen für den Zeitraum der vergangenen 24 Stunden [22].</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit</li> </ul> <p>Der Fragebogen konnte nur verwendet werden, wenn dieser an dem jeweiligen Studienstandort verfügbar war. Da dies aber in manchen Regionen nicht gewährleistet werden konnte, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Der Fragebogen wurde den Zentren in den USA frühestens am 25.11.2020, den Zentren in Mexiko am 16.04.2021 zur Verfügung gestellt. Aufgrund dieser späteren Aufnahme des Fragebogens in die Studie stand die Messung den Probanden, die vor diesen Terminen für die Studie rekrutiert wurden, nicht zur Verfügung. Der Fragebogen wurde am rumänischen Standort nie eingesetzt, da der Standort vor der Genehmigung der endgültigen Version geschlossen wurde. Um adäquate Rücklaufquoten für den Fragebogen zu berechnen, wurde die gestaffelte Freigabe berücksichtigt. Für den Nenner wurden jeweils nur Patient:innen einbezogen, deren Randomisierungsdatum am oder nach dem Datum der Einführung des Fragebogens an dem jeweiligen Standort lag.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Das Item „Rückkehr zu normaler Gesundheit“ wurde täglich von Tag 1 bis einschließlich Tag 29 erhoben. Es wird die „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ bis einschließlich Tag 29 dargestellt. Zusätzlich werden die täglichen Angaben der Patient:innen von Tag 1 bis einschließlich Tag 29 im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><b>Zensierung</b></p> <p>Patient:innen, die keine Rückkehr zu normaler Gesundheit zeigten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Patient:innen, die verstorben sind oder eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 vor Tag 29 hatten, wurden zu Tag 29 zensiert. Patient:innen, die zu Studienbeginn mit „Ja“ geantwortet haben, oder Patient:innen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn wurden zu Tag 0 zensiert.</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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ 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-2067	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ lag in der Studie COV-2067 eine Verblindung der endpunkterhebenden Person vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

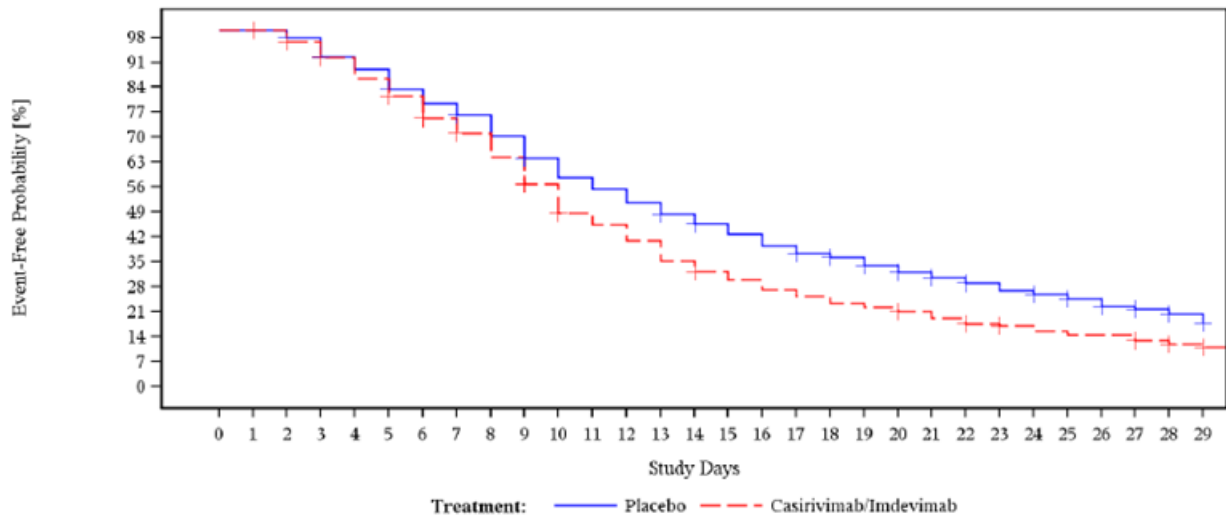
Der Fragebogen konnte nur verwendet werden, wenn dieser an dem jeweiligen Studienstandort verfügbar war. Da dies aber in manchen Regionen nicht gewährleistet werden konnte, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Der Fragebogen wurde den Zentren in den USA frühestens am 25.11.2020, den Zentren in Mexiko am 16.04.2021 zur Verfügung gestellt. Aufgrund dieser späteren Aufnahme des Fragebogens in die Studie stand die Messung den Probanden, die vor diesen Terminen für die Studie rekrutiert wurden, nicht zur Verfügung. Der Fragebogen wurde am rumänischen Standort nie eingesetzt, da der Standort vor der Genehmigung der endgültigen Version geschlossen wurde. Um adäquate Rücklaufquoten für den Fragebogen zu berechnen, wurde die gestaffelte Freigabe berücksichtigt. Für den Nenner wurden jeweils nur Patient:innen einbezogen, deren Randomisierungsdatum am oder nach dem Datum der Einführung des Fragebogens an dem jeweiligen Standort lag. Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsgruppen		HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	rHR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo		
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	324/736 (44,0)	298/748 (39,8)	1,32 [1,13; 1,55] 0,0003	0,76 [0,65; 0,88] 0,0003
Median in Tagen [95%-KI]	10 [10; 12]	13 [12; 15]		
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	633/1192 (53,1)	547/1193 (45,9)	1,32 [1,17; 1,48] < 0,0001	0,76 [0,68; 0,85] < 0,0001
Median in Tagen [95%-KI]	10 [10; 11]	13 [12; 14]		
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Hazard Ratio Casirivimab/Imdevimab versus Placebo <sup>b</sup> Reverses Hazard Ratio Placebo versus Casirivimab/Imdevimab Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.				

POPULATION: Modified FAS Population  
 ENDPOINT: Return to usual health: Time to 'Yes'  
 STUDYID: R10933-10987-COV-2067



**Patients At Risk**

Placebo	748	748	381	371	350	336	313	298	284	262	238	218	206	192	179	167	157	145	136	131	122	114	108	101	94	90	84	76	68	40
Casirivimab/Imdevimab	736	736	376	363	345	323	304	279	263	238	209	178	166	150	129	116	108	98	91	84	80	75	68	61	57	51	48	48	40	24

**Patients Censored**

Placebo	0	367	369	370	370	372	372	374	374	375	375	375	375	376	377	377	377	378	379	380	381	382	383	383	384	385	386	391	415	450
Casirivimab/Imdevimab	0	360	361	362	362	363	364	365	365	366	367	367	367	367	369	369	369	369	369	369	370	370	371	374	374	374	374	377	390	411

Showing data observed through Day 29  
 Clinical cutoff: 18FEB2021  
 Program: f-km-plot.sas  
 Output: f1-8-km-plot-trtuh.pdf

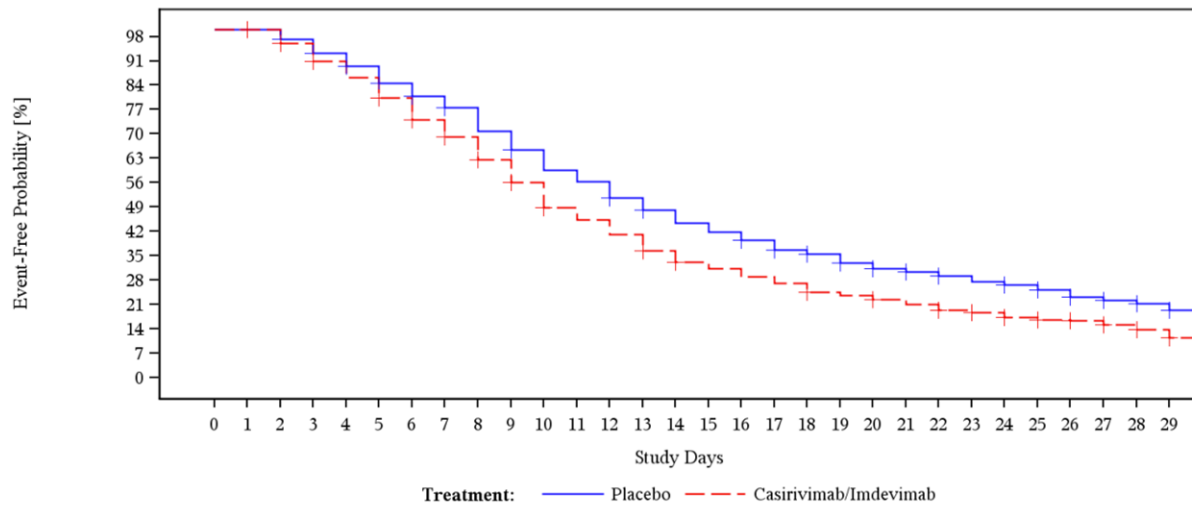
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ zum Datenschnitt 18.02.2021



POPULATION: Modified FAS Population

ENDPOINT: Return to usual health: Time to 'Yes'

STUDYID: R10933-10987-COV-2067

**Patients At Risk**

Placebo	1193	1193	711	685	656	629	592	563	538	491	450	410	387	354	329	303	286	268	249	239	221	209	201	191	180	173	162	148	133	79
Casirivimab/Imdevimab	1192	1192	739	706	668	634	589	540	503	455	406	352	327	297	262	236	223	206	192	174	166	157	147	135	125	115	109	107	93	59

**Patients Censored**

Placebo	0	482	488	489	490	492	495	498	498	501	501	501	503	504	504	504	505	506	507	508	510	511	513	513	515	516	517	526	575	646
Casirivimab/Imdevimab	0	453	456	457	457	459	461	463	464	465	466	466	466	467	470	470	470	470	471	471	472	472	474	478	479	480	481	487	513	558

Showing data observed through Day 29

Clinical cutoff: 19AUG2021

Program: f-km-plot.sas

Output: fl-8-km-plot-ttrtuh.pdf

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ zum Datenschnitt 19.08.2021

### Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“

Für Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm war die „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ im Vergleich zu Placebo um 3 Tage reduziert. Die Wahrscheinlichkeit, früher zu normaler Gesundheit zurückzukehren, war für Placebo im Vergleich zu Casirivimab/Imdevimab um 24 % reduziert (rHR = 0,76; 95 %-KI [0,68; 0,85];  $p < 0,0001$ ).

*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

#### 4.3.1.3.1.2.7 Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“

Studie	Operationalisierung
COV-2067	<p>Mit der EQ-5D-VAS wird der selbst eingeschätzte Gesundheitszustand des/der Patient:in auf einer 20 cm langen vertikalen visuellen Skala aufgezeichnet, wobei „der beste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können“ mit 100 und „der schlechteste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können“ mit 0 angegeben wird. Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes.</p> <p>Bei dem im SAP präspezifizierten Endpunkt handelt es sich um ein valides Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Nach Pickard <i>et al.</i> 2007 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung zwischen 7 oder 10 Punkten [50]. In Anlehnung an das IQWiG Methodenpapier wird in der vorliegenden Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 15 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet [7].</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte</li> </ul> <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 10 Punkte</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 10 Punkte</li> <li>• Mittelwertsdifferenz der EQ-5D-VAS bis einschließlich Tag 29 (MMRM-Analyse)</li> <li>• Mittelwerte der EQ-5D-VAS über den Studienverlauf bis einschließlich Tag 29 (grafische Darstellung)</li> </ul> <p>Der Fragebogen konnte nur verwendet werden, wenn dieser an dem jeweiligen Studienstandort verfügbar war. Da dies aber in manchen Regionen nicht gewährleistet werden konnte, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Die EQ-5D-VAS wurde erst ab Protokollamendment 6 einbezogen und den Zentren in den USA am 21.12.2020, den Zentren in Mexiko am 16.04.2021 zur Verfügung gestellt. Aufgrund dieser späteren Aufnahme des EQ-5D in die Studie stand die Messung den Probanden, die vor diesen Terminen für die Studie rekrutiert wurden, nicht zur Verfügung. Die EQ-5D-VAS wurde am rumänischen Standort nie eingesetzt, da der Standort vor der Genehmigung der endgültigen Version geschlossen wurde. Um adäquate Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS zu berechnen, wurde die gestaffelte Freigabe berücksichtigt. Für den Nenner wurden jeweils nur Patient:innen einbezogen, deren Randomisierungsdatum am oder nach dem Datum der Einführung der EQ-5D-VAS an dem jeweiligen Standort lag.</p> <p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials innerhalb der EQ-5D-VAS werden die Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen nur in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Patient:innen schätzten täglich von Tag 1 bis einschließlich Tag 29 sowie an Tag 60, 90, 120 und 169 ihren Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS ein.</p> <p><b>Zensierung</b></p> <p><i>Verbesserung um 10 oder 15 Punkte</i></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Patient:innen, die keine Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 10 oder 15 Punkte zeigten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Patient:innen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn wurden zu Tag 0 zensiert. Patient:innen, die verstorben sind oder eine COVID-19-bedingte Hospitalisierungen hatten, wurden zu Tag 169 zensiert.</p> <p><i>Verschlechterung um 10 oder 15 Punkte</i></p> <p>Patient:innen, die keine Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 10 oder 15 Punkte zeigten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Patient:innen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn wurden zu Tag 0 zensiert. Tod oder COVID-19-bedingte Hospitalisierungen wurden als Ereignis gewertet.</p> <p><i>Verschlechterung um 10 oder 15 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</i></p> <p>Patient:innen, die keine Verschlechterung um 10 oder 15 Punkte zeigten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Patient:innen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn wurden zu Tag 0 zensiert. Tod wurde als Ereignis gewertet. Patient:innen mit COVID-19-bedingten Hospitalisierungen wurden zensiert.</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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ 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-2067	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ lag in der Studie COV-2067 eine Verblindung der endpunkterhebenden Person vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Der Fragebogen konnte nur verwendet werden, wenn dieser an dem jeweiligen Studienstandort verfügbar war. Da dies aber in manchen Regionen nicht gewährleistet werden konnte, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die EQ-5D-VAS wurde erst ab

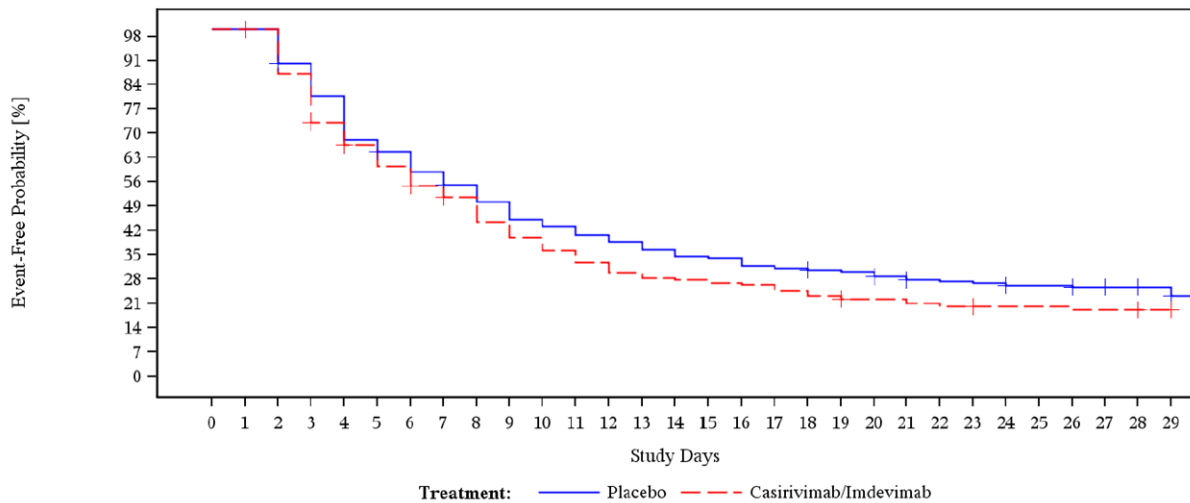
Protokollamendment 6 einbezogen und den Zentren in den USA am 21.12.2020, den Zentren in Mexiko am 16.04.2021 zur Verfügung gestellt. Aufgrund dieser späteren Aufnahme des EQ-5D in die Studie stand die Messung den Probanden, die vor diesen Terminen für die Studie rekrutiert wurden, nicht zur Verfügung. Die EQ-5D-VAS wurde am rumänischen Standort nie eingesetzt, da der Standort vor der Genehmigung der endgültigen Version geschlossen wurde. Um adäquate Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS zu berechnen, wurde die gestaffelte Freigabe berücksichtigt. Für den Nenner wurden jeweils nur Patient:innen einbezogen, deren Randomisierungsdatum am oder nach dem Datum der Einführung der EQ-5D-VAS an dem jeweiligen Standort lag. Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsgruppen		HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	rHR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo		
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	171/736 (23,2)	167/748 (22,3)	1,18 [0,95; 1,46] 0,1086	0,85 [0,68; 1,05] 0,1086
Median in Tagen [95%-KI]	8 [6; 9]	9 [7; 10]		
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	482/1192 (40,4)	462/1193 (38,7)	1,12 [0,98; 1,27] 0,0782	0,90 [0,79; 1,02] 0,0782
Median in Tagen [95%-KI]	7 [6; 8]	8 [8; 9]		
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Hazard Ratio Casirivimab/Imdevimab versus Placebo <sup>b</sup> Reverses Hazard Ratio Placebo versus Casirivimab/Imdevimab Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.				

POPULATION: Modified FAS Population  
 ENDPOINT: EQ-5D-5L VAS/ MID=15: Time to first improvement  
 STUDYID: R10933-10987-COV-2067



**Patients At Risk**

Placebo	748	748	226	201	180	152	143	130	121	110	99	95	89	85	80	76	75	70	68	66	65	61	58	57	56	54	54	51	49	28
Casirivimab/Imdevimab	736	736	216	188	157	142	129	115	107	92	83	75	68	62	59	58	56	55	51	48	45	45	43	41	39	39	39	37	37	18

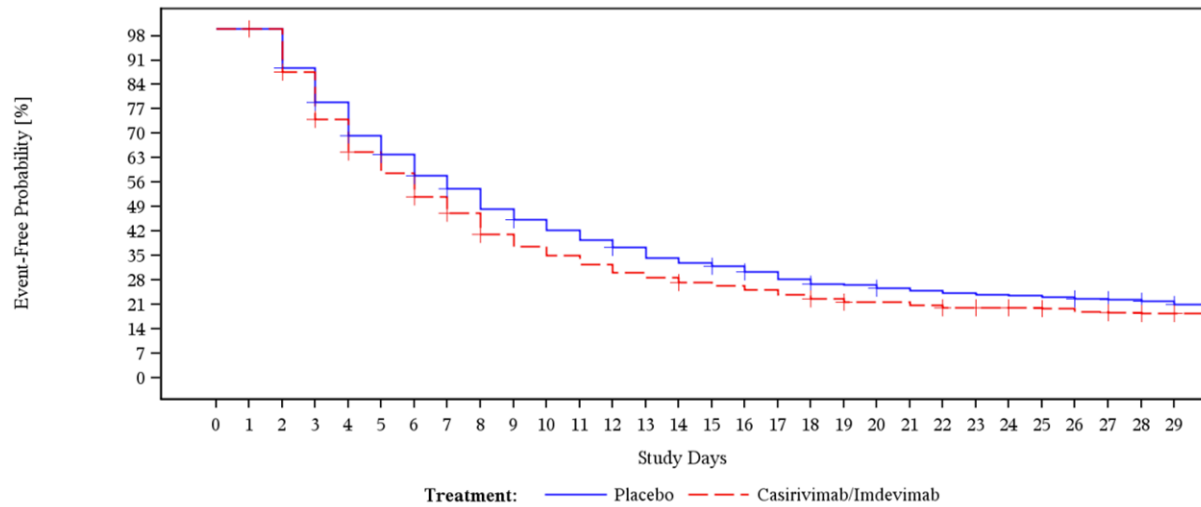
**Patients Censored**

Placebo	0	522	525	525	525	526	526	527	527	527	527	527	527	527	527	527	527	527	527	528	528	529	530	530	530	531	531	533	535	556	580
Casirivimab/Imdevimab	0	520	520	521	522	522	524	525	525	525	525	525	525	525	525	525	525	525	525	525	526	526	526	526	528	528	528	528	528	547	565

Showing data observed through Day 29  
 Clinical cutoff: 18FEB2021  
 Program: f-km-plot.sas  
 Output: fl-7-km-plot-timp15.pdf

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ zum Datenschnitt 18.02.2021

POPULATION: Modified FAS Population  
 ENDPOINT: EQ-5D-5L VAS/ MID=15: Time to first improvement  
 STUDYID: R10933-10987-COV-2067



**Patients At Risk**

Placebo	1193	1193	570	502	446	389	358	323	301	268	249	233	217	205	188	180	174	164	153	145	143	137	133	130	127	126	124	119	116	107
Casirivimab/Imdevimab	1192	1192	590	515	434	377	341	300	271	235	215	201	186	173	165	154	149	142	135	127	120	120	115	110	107	106	103	99	95	86

**Patients Censored**

Placebo	0	623	627	628	630	631	632	634	634	636	636	636	637	637	637	638	639	639	640	640	641	641	641	641	641	641	641	643	645	651	654
Casirivimab/Imdevimab	0	602	604	605	608	608	610	612	613	613	613	613	613	613	615	615	615	615	616	618	618	618	619	622	623	624	624	626	634	646	

Showing data observed through Day 29  
 Clinical cutoff: 19AUG2021  
 Program: f-km-plot.sas  
 Output: fl-7-km-plot-ttimp15.pdf

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ zum Datenschnitt 19.08.2021

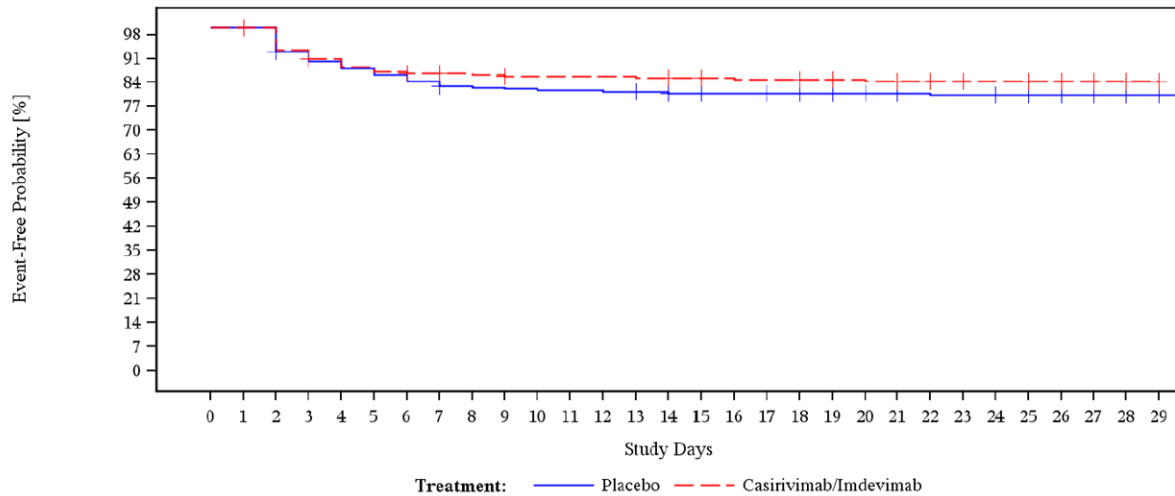
### Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“

In der Studie COV-2067 ist für Placebo die Wahrscheinlichkeit für eine „Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ im Vergleich zu Casirivimab/Imdevimab um 10 % reduziert (rHR = 0,90; 95 %-KI [0,79; 1,02];  $p < 0,0782$ ). Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsgruppen		HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>			
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	34/736 (4,6)	44/748 (5,9)	0,79 [0,51; 1,24] 0,2974
Median in Tagen [95%-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>			
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	87/1192 (7,3)	105/1193 (8,8)	0,80 [0,60; 1,06] 0,1101
Median in Tagen [95%-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Hazard Ratio Casirivimab/Imdevimab versus Placebo Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.			

POPULATION: Modified FAS Population  
 ENDPOINT: EQ-5D-5L VAS/ MID=15: Time to first deterioration  
 STUDYID: R10933-10987-COV-2067



**Patients At Risk**

Placebo	748	748	226	207	201	196	192	188	183	182	181	180	180	179	178	175	174	174	173	172	171	168	167	166	166	164	158	150	140	78
Casirivimab/Imdevimab	736	736	217	203	196	191	188	185	184	183	181	181	181	180	179	178	177	177	176	174	173	172	171	167	167	165	157	149	79	

**Patients Censored**

Placebo	0	522	525	525	525	525	525	527	527	527	527	527	527	528	530	531	531	532	533	534	537	538	538	538	540	546	554	564	626	703
Casirivimab/Imdevimab	0	519	519	520	520	520	522	523	523	524	524	524	524	524	525	526	526	526	527	529	529	530	531	535	535	537	545	553	623	702

Showing data observed through Day 29  
 Clinical cutoff: 18FEB2021  
 Program: f-km-plot.sas  
 Output: fl-5-km-plot-tt det15.pdf

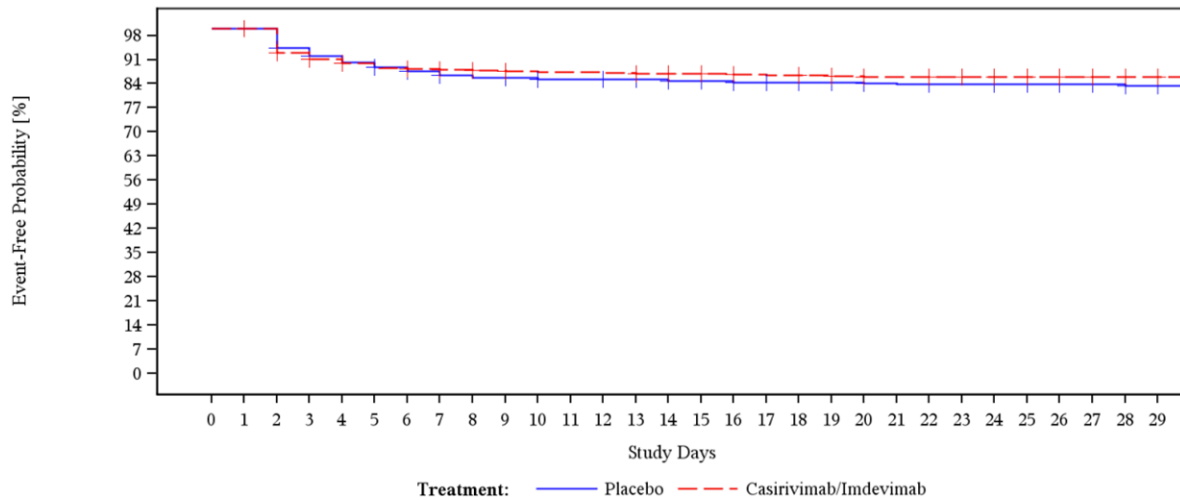
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ zum Datenschnitt 18.02.2021



POPULATION: Modified FAS Population

ENDPOINT: EQ-5D-5L VAS/ MID=15: Time to first deterioration - Sensitivity Analysis

STUDYID: R10933-10987-COV-2067

**Patients At Risk**

Placebo	1193	1193	570	534	518	507	498	487	477	473	470	466	466	464	463	459	457	453	452	449	446	443	442	440	440	439	433	425	414	372
Casirivimab/Imdevimab	1192	1192	590	546	533	524	516	510	507	504	501	500	500	499	496	495	494	492	491	488	484	481	481	478	472	470	467	457	450	398

**Patients Censored**

Placebo	0	623	627	630	630	632	636	640	640	642	644	644	646	647	649	650	652	653	656	659	661	661	662	662	663	669	677	688	728	769
Casirivimab/Imdevimab	0	602	604	606	609	609	613	615	616	618	618	618	618	619	620	621	622	622	624	627	629	629	632	638	640	643	653	660	712	765

Showing data observed through Day 29

Clinical cutoff: 19AUG2021

Program: f-km-plot.sas

Output: fl-6-km-plot-ttdets15.pdf

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“ zum Datenschnitt 19.08.2021

### Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“

In der Studie COV-2067 haben Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo keinen statistisch signifikanten Vorteil bei der „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte“.

*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 Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“

Studie	Operationalisierung
COV-2067	<p>Zur Beurteilung der Rückkehr der Patient:innen zu ihrer normalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das Item „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ erhoben. Die binäre Bewertung (ja/nein) des Items erfolgte durch die Patient:innen für den Zeitraum der vergangenen 24 Stunden [22].</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten</li> </ul> <p>Der Fragebogen konnte nur verwendet werden, wenn dieser an dem jeweiligen Studienstandort verfügbar war. Da dies aber in manchen Regionen nicht gewährleistet werden konnte, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Der Fragebogen wurde den Zentren in den USA frühestens am 25.11.2020, den Zentren in Mexiko am 16.04.2021 zur Verfügung gestellt. Aufgrund dieser späteren Aufnahme des Fragebogens in die Studie stand die Messung den Probanden, die vor diesen Terminen für die Studie rekrutiert wurden, nicht zur Verfügung. Der Fragebogen wurde am rumänischen Standort nie eingesetzt, da der Standort vor der Genehmigung der endgültigen Version geschlossen wurde. Um adäquate Rücklaufquoten für den Fragebogen zu berechnen, wurde die gestaffelte Freigabe berücksichtigt. Für den Nenner wurden jeweils nur Patient:innen einbezogen, deren Randomisierungsdatum am oder nach dem Datum der Einführung des Fragebogens an dem jeweiligen Standort lag.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Das Item „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ wurde täglich von Tag 1 bis einschließlich Tag 29 erhoben. Es wird die „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ bis einschließlich Tag 29 dargestellt. Zusätzlich werden die täglichen Angaben der Patient:innen von Tag 1 bis einschließlich Tag 29 und im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><b>Zensierung</b></p> <p>Patient:innen, die keine Rückkehr zu normalen Aktivitäten zeigten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Patient:innen, die verstorben sind oder eine COVID-19-bedingte Hospitalisierung vor Tag 29 hatten, wurden zu Tag 29 zensiert. Patient:innen, die zu Studienbeginn mit „Ja“ geantwortet haben, oder Patient:innen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn wurden zu Tag 0 zensiert.</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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ 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-2067	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ lag in der Studie COV-2067 eine Verblindung der endpunkterhebenden Person vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

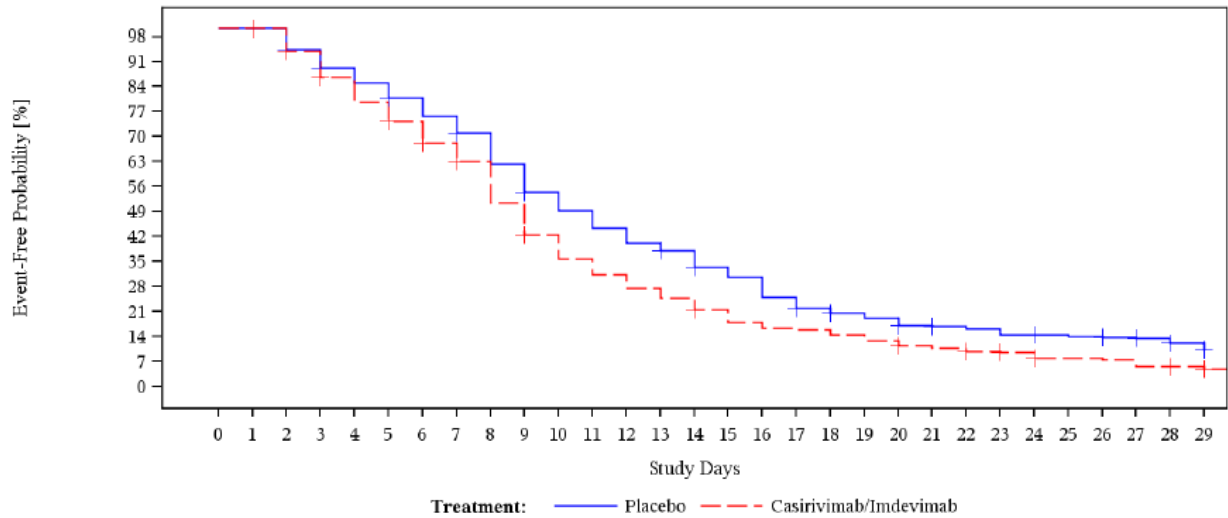
Der Fragebogen konnte nur verwendet werden, wenn dieser an dem jeweiligen Studienstandort verfügbar war. Da dies aber in manchen Regionen nicht gewährleistet werden konnte, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Der Fragebogen wurde den Zentren in den USA frühestens am 25.11.2020, den Zentren in Mexiko am 16.04.2021 zur Verfügung gestellt. Aufgrund dieser späteren Aufnahme des Fragebogens in die Studie stand die Messung den Probanden, die vor diesen Terminen für die Studie rekrutiert wurden, nicht zur Verfügung. Der Fragebogen wurde am rumänischen Standort nie eingesetzt, da der Standort vor der Genehmigung der endgültigen Version geschlossen wurde. Um adäquate Rücklaufquoten für den Fragebogen zu berechnen, wurde die gestaffelte Freigabe berücksichtigt. Für den Nenner wurden jeweils nur Patient:innen einbezogen, deren Randomisierungsdatum am oder nach dem Datum der Einführung des Fragebogens an dem jeweiligen Standort lag. Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsgruppen		HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	rHR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo		
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	339/736 (46,1)	324/748 (43,3)	1,33 [1,14; 1,55] 0,0001	0,75 [0,65; 0,88] 0,0001
Median in Tagen [95%-KI]	9 [8; 9]	10 [9; 11]		
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	652/1192 (54,7)	610/1193 (51,1)	1,21 [1,09; 1,35] 0,0003	0,82 [0,74; 0,92] 0,0003
Median in Tagen [95%-KI]	9 [8; 9]	10 [10; 11]		
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Hazard Ratio Casirivimab/Imdevimab versus Placebo <sup>b</sup> Reverses Hazard Ratio Placebo versus Casirivimab/Imdevimab Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.				

POPULATION: Modified FAS Population  
 ENDPOINT: Return to usual activities: Time to 'Yes'  
 STUDYID: R10933-10987-COV-2067



**Patients At Risk**

Placebo	748	748	377	354	334	318	300	281	261	229	199	180	162	147	138	120	110	90	78	72	67	59	57	55	49	48	47	45	42	25
Casirivimab/Imdevimab	736	736	367	344	316	291	270	247	227	185	152	128	112	99	89	76	64	58	56	51	46	40	37	33	30	24	24	23	17	9

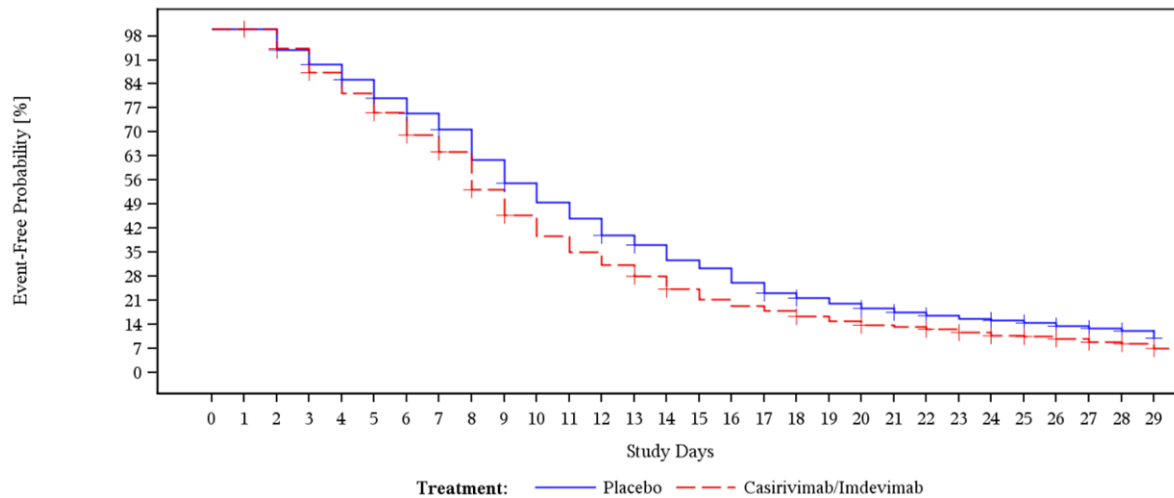
**Patients Censored**

Placebo	0	371	373	374	374	376	376	379	379	380	380	380	380	381	382	382	382	383	384	384	385	386	386	386	386	387	387	388	390	403	424
Casirivimab/Imdevimab	0	369	370	371	371	372	373	374	374	375	375	375	375	375	376	376	376	376	376	376	377	377	378	380	381	381	381	381	381	389	396

Showing data observed through Day 29  
 Clinical cutoff: 18FEB2021  
 Program: f-km-plot.sas  
 Output: fl-9-km-plot-4trtua.pdf

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ zum Datenschnitt 18.02.2021

POPULATION: Modified FAS Population  
 ENDPOINT: Return to usual activities: Time to 'Yes'  
 STUDYID: R10933-10987-COV-2067



#### Patients At Risk

Placebo	1193	1193	708	660	630	597	558	523	488	427	377	338	306	272	252	222	206	177	156	145	135	123	115	108	101	97	92	85	77	48
Casirivimab/Imdevimab	1192	1192	727	682	631	586	545	495	458	379	325	281	249	222	198	169	148	135	126	113	102	93	90	82	73	64	62	57	50	30

#### Patients Censored

Placebo	0	485	490	491	492	494	497	501	504	504	504	505	506	506	506	506	506	507	508	508	510	511	512	512	513	514	515	519	543	583
Casirivimab/Imdevimab	0	465	469	470	470	472	474	476	477	478	478	478	478	479	481	481	481	481	483	483	485	485	488	491	494	495	496	497	515	539

Showing data observed through Day 29  
 Clinical cutoff: 19AUG2021  
 Program: f-km-plot.sas  
 Output: fl-9-km-plot-ttrtua.pdf

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ zum Datenschnitt 19.08.2021

### Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“

Casirivimab/Imdevimab haben einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo bei der „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“. Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm konnten im Vergleich zu Patient:innen im Placebo-Arm einen Tag eher wieder zu normalen Aktivitäten zurückkehren als Patient:innen unter Placebo (9 Tage [8; 9] vs. 10 Tage [9; 11];  $p = 0,0003$ ).

*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 4-50: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
COV-2067	<p data-bbox="355 376 587 414"><b>Analysepopulation</b></p> <p data-bbox="355 421 1410 696">Die Analysepopulation ist die SAF-Population. Diese schließt alle Patient:innen ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation in zulassungskonformer Dosierung unabhängig von ihrer Randomisierung erhielten. In der Hauptanalyse (Datenschnitt vom 19.08.2021) erhielten von den 2661 Patient:innen 1329 Patient:innen Casirivimab/Imdevimab und 1332 Patient:innen Placebo. Im hier zusätzlich dargestellten Datenschnitt vom 18.02.2021 erhielten 827 Patient:innen Casirivimab/Imdevimab und 828 Patient:innen Placebo. Patient:innen, die mindestens eine Dosis Casirivimab/Imdevimab erhielten, wurden im Casirivimab/Imdevimab-Arm analysiert und Patient:innen, die ausschließlich Placebo erhielten, wurden im Placebo-Arm ausgewertet („as treated“).</p> <p data-bbox="355 703 478 734"><b>Analysen</b></p> <p data-bbox="355 741 651 772"><i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <ul data-bbox="416 779 1410 1977" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="416 779 1410 1288">• Anteil der Patient:innen mit UE <p data-bbox="464 824 1410 920">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="464 927 1410 1070">Sämtliche UE, welche zu Beginn des Beobachtungszeitraums noch nicht vorhanden waren oder die eine Exazerbation eines vorbestehenden Zustandes repräsentierten, wurden im elektronischen Datenerfassungsbogen (eCRF, Electronic Case Report Form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.0) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) klassifiziert.</p> <p data-bbox="464 1077 1410 1288">Patient:innen, 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. UE wurden durch die Prüfärzt:innen 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> <li data-bbox="416 1317 1410 1460">• Anteil der Patient:innen mit UE Grad <math>\geq 3</math>, Patient:innen mit UE Grad 3, Patient:innen mit UE Grad 4, Patient:innen mit UE Grad 5 <p data-bbox="464 1393 1410 1460">Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß der CTCAE Version 5.0 in Schweregrade eingestuft und detailliert im eCRF berichtet.</p> </li> <li data-bbox="416 1489 1410 1848">• Anteil der Patient:innen mit SUE <p data-bbox="464 1534 1410 1601">Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens einem der folgenden ICH-Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprach:</p> <ul data-bbox="512 1608 1410 1848" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="512 1608 635 1639">○ tödlich,</li> <li data-bbox="512 1646 746 1677">○ lebensbedrohlich,</li> <li data-bbox="512 1684 1410 1729">○ einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,</li> <li data-bbox="512 1736 1410 1767">○ zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,</li> <li data-bbox="512 1774 1410 1805">○ eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</li> <li data-bbox="512 1812 1410 1848">○ medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> </li> <li data-bbox="416 1877 1410 1977">• Anteil der Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE <p data-bbox="464 1921 1410 1977">Für Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten. Im Falle eines</p> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Studienabbruchs bei einem:r Patient:in wurde, wenn möglich, der primäre Grund eruiert und im eCRF dokumentiert.</p> <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit AESI</li> </ul> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infusionsbedingte Reaktionen Grad <math>\geq 2</math>: jegliches relevante UE während der Infusion oder bis einschließlich Tag 4 nach Infusion</li> <li>○ Überempfindlichkeitsreaktionen Grad <math>\geq 2</math>: jegliches relevante UE während der Infusion oder bis einschließlich Tag 29 nach Infusion</li> </ul> <p><b>UE Berichtsperiode</b></p> <p>Der Beobachtungszeitraum umfasst die Zeit zwischen Verabreichung der Studienmedikation und der letzten Studiervisite. Die Erhebung dieser UE erfolgte im eCRF wie folgt: SUE bis einschließlich Tag 169 und AESI entsprechend ihrer Definition.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung von UE erfolgte durch Beobachtung der Prüffärzt:innen, spontane Meldung durch an der Studie teilnehmende Patient:innen und durch gezielte Befragungen im Rahmen der Studiervisiten.</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 4-51: 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-2067	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig



*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Endpunkte der „Verträglichkeit“ lagen in der Studie COV-2067 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 SAF-Population. Sie bezog sich auf alle Patient:innen, 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 4-52: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
	Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)				
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>					
Anteil der Patient:innen mit UE	59/827 (7,1)	79/828 (9,5)	0,75 [0,54; 1,03] 0,0767	0,73 [0,51; 1,04]	-2,41 [-5,07; 0,25]
Anteil der Patient:innen mit UE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	54/827 (6,5)	63/828 (7,6)	0,86 [0,6; 1,22] 0,3920	0,85 [0,58; 1,24]	-1,08 [-3,55; 1,39]
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 3	10/827 (1,2)	21/828 (2,5)	0,48 [0,23; 1,01] 0,0465	0,47 [0,22; 1,01]	-1,33 [-2,63; -0,02]
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 4	1/827 (0,1)	3/828 (0,4)	0,33 [0,03; 3,20] 0,6245	0,33 [0,03; 3,21]	-0,24 [-0,71; 0,23]
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 5	1/827 (0,1)	1/828 (0,1)	1,00 [0,06; 15,98] 1,0000	1,00 [0,06; 16,03]	0,00 [-0,33; 0,33]
Anteil der Patient:innen mit UE Grad ≥ 3	12/827 (1,5)	25/828 (3,0)	0,48 [0,24; 0,95] 0,0310	0,47 [0,24; 0,95]	-1,57 [-2,99; -0,15]

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
	Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)				
Anteil der Patient:innen mit UE Grad ≥ 3 (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	11/827 (1,3)	17/828 (2,1)	0,65 [0,31; 1,37] 0,2543	0,64 [0,30; 1,38]	-0,72 [-1,97; 0,52]
Anteil der Patient:innen mit SUE	9/827 (1,1)	29/828 (3,5)	0,31 [0,15; 0,65] 0,0010	0,30 [0,14; 0,64]	-2,41 [-3,85; -0,98]
Anteil der Patient:innen mit SUE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	7/827 (0,8)	21/828 (2,5)	0,33 [0,14; 0,78] 0,0077	0,33 [0,14; 0,78]	-1,69 [-2,93; -0,45]
Anteil der Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE	0/827 (0,0)	0/828 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
Anteil der Patient:innen mit UE	129/1329 (9,7)	163/1332 (12,2)	0,79 [0,64; 0,99] 0,0368	0,77 [0,60; 0,98]	-2,53 [-4,90; -0,16]
Anteil der Patient:innen mit UE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	121/1329 (9,1)	140/1332 (10,5)	0,87 [0,69; 1,09] 0,2229	0,85 [0,66; 1,10]	-1,41 [-3,67; 0,85]
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 3	21/1329 (1,6)	39/1332 (2,9)	0,54 [0,32; 0,91] 0,0192	0,53 [0,31; 0,91]	-1,348 [-2,47; -0,22]
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 4	2/1329 (0,2)	3/1332 (0,2)	0,67 [0,11; 3,99] 1,0000	0,67 [0,11; 4,00]	-0,075 [-0,4; 0,25]
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 5	1/1329 (0,1)	7/1332 (0,5)	0,14 [0,02; 1,16] 0,0699	0,14 [0,02; 1,16]	-0,45 [-0,87; -0,03]
Anteil der Patient:innen mit UE Grad ≥ 3	24/1329 (1,8)	49/1332 (3,7)	0,49 [0,30; 0,80] 0,0031	0,48 [0,29; 0,79]	-1,87 [-3,11; -0,63]

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
	Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)				
Anteil der Patient:innen mit UE Grad $\geq 3$ (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	20/1329 (1,5)	39/1332 (2,9)	0,51 [0,30; 0,88] 0,0127	0,51 [0,29; 0,87]	-1,42 [-2,54; -0,31]
Anteil der Patient:innen mit SUE	22/1329 (1,7)	56/1332 (4,2)	0,39 [0,24; 0,64] < 0,0001	0,38 [0,23; 0,63]	-2,55 [-3,83; -1,27]
Anteil der Patient:innen mit SUE (ausgenommen krankheitsbedingte Ereignisse)	17/1329 (1,3)	42/1332 (3,2)	0,41 [0,23; 0,71] 0,0010	0,40 [0,23; 0,70]	-1,87 [-2,99; -0,76]
Anteil der Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE	1/1329 (0,1)	0/1332 (0,0)	NE [NE; NE] 0,4994	NE [NE; NE]	0,08 [-0,07; 0,22]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. <sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben. <sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.					

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

Ein UE jeglichen Grades wurde bei 9,7 % der Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm vs. 12,2 % der Patient:innen im Placebo-Arm dokumentiert (RR = 0,79; 95 %-KI [0,64; 0,99]; p = 0,0368). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der aufgetretenen UEs vorübergehend (63,5 % vs. 72,2 %). Die häufigsten SOCs waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (2,5 % vs. 4,8 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (2,0 % vs. 3,1 %) und „Untersuchungen“ (2,0 % vs. 1,7 %).

Der überwiegende Anteil der aufgetretenen UEs waren vom Grad 1 und 2. Ein UE Grad  $\geq 3$  wurde bei 1,8 % der Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 3,7 % der Patient:innen im Placebo-Arm dokumentiert. Gleichermäßen kam es bei den allermeisten Patient:innen zu nicht-schwerwiegenden Ereignissen (schwerwiegend: Casirivimab/Imdevimab: 1,7 %; Placebo: 4,2 %).

#### Anteil der Patient:innen mit UE Grad 3

Unerwünschte Ereignisse Grad 3 wurden bei 21 Patient:innen (1,6 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 39 Patient:innen (2,9 %) im Placebo-Arm festgestellt

(RR = 0,54; 95 %-KI [0,32; 0,91]; p = 0,0192). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der aufgetretenen UEs Grad 3 vorübergehend (67,7 % vs. 80,7 %).

#### *Anteil der Patient:innen mit UE Grad 4*

Unerwünschte Ereignisse Grad 4 wurden bei zwei Patient:innen (0,2 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei drei Patient:innen (0,2 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,67; 95 %-KI [0,11; 3,99]; p = 1,0000). In beiden Behandlungsarmen war ein relevanter Anteil der aufgetretenen UEs Grad 4 vorübergehend (50,0 % vs. 33,3 %).

#### *Anteil der Patient:innen mit UE Grad 5*

Unerwünschte Ereignisse Grad 5 wurden bei einem/r Patient:in (0,1 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei sieben Patient:innen (0,5 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,14; 95 %-KI [0,02; 1,16]; p = 0,0699).

#### *Anteil der Patient:innen mit UE Grad $\geq 3$*

Unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq 3$  wurden bei 24 Patient:innen (1,8 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 49 Patient:innen (3,7 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,49; 95 %-KI [0,30; 0,80]; p = 0,0031). Bei den UE Grad  $\geq 3$  handelte es sich in beiden Armen am häufigsten um UEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Casirivimab/Imdevimab: neun Patient:innen (0,7 %), Placebo: 28 Patient:innen (2,1 %); RR = 0,32; 95 %-KI [0,153; 0,680]; p = 0,0017) sowie der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Casirivimab/Imdevimab: ein/e Patient:in [0,1 %], Placebo: 14 Patient:innen [1,1 %]).

#### *Anteil der Patient:innen mit SUE*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 22 Patient:innen (1,7 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 56 Patient:innen (4,2 %) im Placebo-Arm auf (RR = 0,39; 95 %-KI [0,24; 0,64]; p < 0,0001). Die häufigsten SOCs waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (0,8 % vs. 2,5 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (0,1 % vs. 1,1 %).

In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der aufgetretenen schwerwiegenden UEs vorübergehend (73,3 % vs. 71,8 %).

#### *Anteil der Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE*

Im Casirivimab/Imdevimab-Arm kam es bei einem/r Patient:in (0,1 %) zu einem Behandlungsabbruch wegen eines UE, im Placebo-Arm kam es zu keinem Behandlungsabbruch wegen eines UE (RR = NE; 95 %-KI [NE; NE]; p = 0,4994).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
	Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)				
<b>Datenschnitt 18.02.2021</b>					
Patient:innen mit infusionsbedingten Reaktionen	2/827 (0,2)	0/828 (0,0)	NE [NE; NE] 0,2495	NE [NE; NE]	0,24 [-0,09; 0,58]
Patient:innen mit infusionsbedingten Reaktionen Grad ≥ 3	0/827 (0,0)	0/828 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Patient:innen mit schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktionen	0/827 (0,0)	0/828 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Patient:innen mit Überempfindlich- keitsreaktionen	0/827 (0,0)	0/828 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Patient:innen mit Überempfindlich- keitsreaktionen Grad ≥ 3	0/827 (0,0)	0/828 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Patient:innen mit schwerwiegenden Überempfindlich- keitsreaktionen	0/827 (0,0)	0/828 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
Patient:innen mit infusionsbedingten Reaktionen	1/1329 (0,1)	1/1332 (0,1)	1,00 [0,06; 16,01] 1,0000	1,00 [0,06; 16,04]	0,00 [-0,21; 0,21]
Patient:innen mit infusionsbedingten Reaktionen Grad ≥ 3	0/1329 (0,0)	0/1332 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Patient:innen mit schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktionen	0/1329 (0,0)	0/1332 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Patient:innen mit Überempfindlich- keitsreaktionen	1/1329 (0,1)	0/1332 (0,0)	NE [NE; NE] 0,4994	NE [NE; NE]	0,08 [-0,07; 0,22]

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
	Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)				
Patient:innen mit Überempfindlich- keitsreaktionen Grad $\geq 3$	0/1329 (0,0)	0/1332 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Patient:innen mit schwerwiegenden Überempfindlich- keitsreaktionen	0/1329 (0,0)	0/1332 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.  
<sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.  
<sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo

### Beschreibung der Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“ (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.

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Als infusionsbedingte Reaktion wurde jegliches relevante UE Grad  $\geq 2$  während der Infusion oder bis einschließlich Tag 4 nach Infusion erfasst. Infusionsbedingte Reaktionen traten bei jeweils einem/r Patient:in (0,1 %) sowohl im Casirivimab/Imdevimab- als auch im Placebo-Arm auf (RR = 1,00; 95 %-KI [0,06; 16,01]; p = 1,0000). Alle registrierten infusionsbedingten Reaktionen waren Grad 2, nicht schwerwiegend und nur vorübergehend.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Als Überempfindlichkeitsreaktion wurde jegliches relevante UE Grad  $\geq 2$  während der Infusion oder bis einschließlich Tag 29 nach Infusion erfasst. Eine (0,1 %) Überempfindlichkeitsreaktion trat im Casirivimab/Imdevimab-Arm auf. Im Placebo-Arm trat keine Überempfindlichkeitsreaktion auf. Alle registrierten Überempfindlichkeitsreaktionen waren Grad 2, nicht schwerwiegend und nur vorübergehend.

### Zusammenfassung der generellen und spezifischen Verträglichkeit

Insgesamt zeigte sich ein außerordentlich günstiges Sicherheitsprofil von Casirivimab/Imdevimab mit einer sehr niedrigen Anzahl an Patient:innen mit UEs. 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 und im Besonderen höhergradigen und

schwerwiegenden 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

#### 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.<sup>16</sup>

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.

<sup>16</sup> unbesetzt

- 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.
- 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 4-54. Eine detaillierte Übersicht der Subgruppen und die Begründung für die Wahl der Trennpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Tabelle 4-55 zeigt eine Übersicht der Interaktionstests der Hauptanalysen. Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen sowie die Subgruppenanalysen des ersten Datenschnitts sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus Studie COV-2067

Subgruppe	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Geschlecht	✓	✓	✓	✓
Alter	✓	✓	✓	✓
Land	✓	✓	✓	✓
Viruslast	✓	✓	✓	✓
Serostatus	✓	✓	✓	n.d.
n.d.: nicht durchgeführt				



Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-55 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 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie COV-2067

Studie COV-2067	Geschlecht	Alter	Land	Viruslast	Serostatus
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
<b>Mortalität</b>					
Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Morbidität</b>					
Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	<b>0,0478</b>	0,675	n.i.	n.i.	0,7944
Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	0,1435	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen	0,2265	<b>0,0462</b>	0,0884	0,0747	0,2196
Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit	0,2256	0,2063	n.i.	0,0977	0,3979
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte	0,8263	0,8632	n.i.	0,4946	0,9361

<b>Studie</b> <b>COV-2067</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Land</b>	<b>Viruslast</b>	<b>Serostatus</b>
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte	0,2181	0,1932	n.i.	0,6064	0,8045
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten	0,2618	0,3388	n.i.	0,1846	0,1819
<b>Verträglichkeit</b>					
Anteil der Patient:innen mit UE	0,5596	<b>0,0389</b>	0,3689	<b>0,0223</b>	n.d.
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 3	0,9088	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 4	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 5	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.
Anteil der Patient:innen mit UE Grad $\geq 3$	0,4773	0,7155	n.i.	n.i.	n.d.
Anteil der Patient:innen mit SUE	0,6466	0,5991	n.i.	n.i.	n.d.
Anteil der Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.
<p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.  n.i.: nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patient:innen beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als 10 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.

Im Folgenden werden nur Subgruppenanalysen der Hauptanalysen mit signifikantem Interaktionsterm dargestellt. Eine Darstellung aller durchgeführten Subgruppenanalysen mit Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen sowie aller durchgeführten Subgruppenanalysen des ersten Datenschnitts befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Geschlecht

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
<b>Männlich</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	9/579 (1,6)	20/580 (3,4)	0,45 [0,21; 0,98] 0,0391	0,44 [0,20; 0,98]	-1,89 [-3,69; -0,10]
<b>Weiblich</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	2/613 (0,3)	20/613 (3,3)	0,10 [0,02; 0,43] 0,0001	0,10 [0,02; 0,42]	-2,94 [-4,41; -1,46]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
<sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
<sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter

Studie COV-2067	Behandlungsgruppen		HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	rHR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo		
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>				
<b>18–64 Jahre</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	616/1043 (59,1)	547/1051 (52,0)	1,21 [1,08; 1,35] 0,0009	0,83 [0,74; 0,93] 0,0009
Median in Tagen [95%-KI]	11 [10; 12]	14 [13; 15]		
<b>65–74 Jahre</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	48/100 (48,0)	34/108 (31,5)	2,07 [1,33; 3,23] 0,0008	0,48 [0,31; 0,75] 0,0008
Median in Tagen [95%-KI]	10 [9; 15]	27 [17; NE]		
<b>≥ 75 Jahre</b>				
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	19/49 (38,8)	10/34 (29,4)	1,62 [0,75; 3,49] 0,2065	0,62 [0,29; 1,33] 0,2065
Median in Tagen [95%-KI]	13 [6; 21]	26 [7; NE]		
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis				
<sup>a</sup> Hazard Ratio Casirivimab/Imdevimab versus Placebo				
<sup>b</sup> Reverses Hazard Ratio Placebo versus Casirivimab/Imdevimab				

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
<b>18–64 Jahre</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	104/1168 (8,9)	122/1183 (10,3)	0,86 [0,67; 1,11] 0,2467	0,85 [0,65; 1,12]	-1,41 [-3,79; 0,97]
<b>65 –74 Jahre</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	19/110 (17,3)	27/114 (23,7)	0,73 [0,43; 1,23] 0,2361	0,67 [0,35; 1,30]	-6,41 [-16,94; 4,12]
<b>≥ 75 Jahre</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	6/51 (11,8)	14/35 (40,0)	0,29 [0,13; 0,69] 0,0025	0,20 [0,07; 0,59]	-28,23 [-46,72; -9,75]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
<sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
<sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Anteil der Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Viruslast

Studie COV-2067	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
	Casirivimab/ Imdevimab	Placebo	RR <sup>b</sup>	OR	ARR
<b>Datenschnitt 19.08.2021</b>					
<b>≥ 10<sup>5</sup> Kopien/ml</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	35/370 (9,5)	32/360 (8,9)	1,06 [0,67; 1,68] 0,7896	1,07 [0,65; 1,77]	0,57 [-3,62; 4,76]
<b>&gt; 10<sup>5</sup>–10<sup>6</sup> Kopien/ml</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	15/157 (9,6)	19/183 (10,4)	0,92 [0,48; 1,75] 0,7999	0,91 [0,45; 1,86]	-0,83 [-7,21; 5,55]
<b>&gt; 10<sup>6</sup>–10<sup>7</sup> Kopien/ml</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	11/183 (6,0)	36/205 (17,6)	0,34 [0,18; 0,65] 0,0005	0,30 [0,15; 0,61]	-11,55 [-17,79; -5,31]
<b>&gt; 10<sup>7</sup> Kopien/ml</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	67/590 (11,4)	75/561 (13,4)	0,85 [0,62; 1,16] 0,2995	0,83 [0,58; 1,18]	-2,01 [-5,82; 1,79]
<b>Unbekannt</b>					
Patient:innen mit Ereignis, n/N (%)	1/29 (3,4)	1/23 (4,3)	0,79 [0,05; 12,01] 1,0000	0,79 [0,05; 13,28]	-0,90 [-11,56; 9,76]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					
<sup>a</sup> Der p-Wert wird für das relative Risiko mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angegeben.					
<sup>b</sup> Relatives Risiko Casirivimab/Imdevimab versus Placebo					

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 4-60 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartender Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurde die Subgruppe „Alter“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

Tabelle 4-60: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

	Anzahl durchgeführter Tests					Anzahl Interaktionen					Anzahl falsch positiver Test- ergebnisse bei $\alpha=0,05^a$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen <sup>b</sup>
	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit	Gesamt	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit	Gesamt		
Geschlecht	0	6	1	4	11	1	0	0	0	1	1	nein
Alter	0	5	1	3	9	0	1	0	1	2	1	ja
Land	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	1	nein
Viruslast	0	4	1	1	6	0	0	0	1	1	1	nein
Serostatus	0	6	1	-	7	0	0	0	-	0	1	nein

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

<sup>a</sup> Anzahl zu erwartender falsch positiver Testergebnisse bei  $\alpha = 0,05$  in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, gerundet auf die nächstgrößere natürliche Zahl.

<sup>b</sup> 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**

Die Endpunkte der Subgruppe „Alter“ mit überzufällig häufig signifikanten Interaktionstests waren „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ (siehe Tabelle 4-57) und „Patient:innen mit UE“ (siehe Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59).

Bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ ergab sich bei den Subgruppenkategorien „18–64 Jahre“ (rHR = 0,83; 95 %-KI [0,74; 0,93]; p = 0,0009) und „65–75 Jahre“ (rHR = 0,48; 95 %-KI [0,31; 0,75]; p = 0,0008) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Casirivimab/Imdevimab, nicht aber in der Subgruppenkategorie „≥ 75 Jahre“.

Bei dem Endpunkt „Anteil Patient:innen mit UE“ ergab sich bei der Subgruppenkategorie „≥ 75 Jahre“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Casirivimab/Imdevimab (RR = 0,29; 95 %-KI [0,13; 0,69]; p = 0,0025), nicht aber in den Subgruppenkategorien „18–64 Jahre“ und „65–75 Jahre“.

In allen untersuchten Tests auf Heterogenität gab es keine Fälle mit qualitativer Interaktion (signifikante Effektschätzer in einzelnen Subgruppenkategorien, die in unterschiedliche Richtung zeigen). Aufgrund der fehlenden Interaktionen mit anderen Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitsparametern zeigte sich hierbei kein einheitlicher Trend. Zudem waren in beiden Fällen verschiedene Subgruppenkategorien Auslöser der Interaktion, sodass sich auch hier kein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifizieren lässt. Auch besteht für die beschriebenen Interaktionen aus medizinischer Sicht zum aktuellen Zeitpunkt keine Rationale. Somit lassen sich die beobachteten Effekte medizinisch nicht erklären und müssen als Zufallsbefund gewertet werden.

**Fazit:**

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor, weder für die Subgruppe „Alter“ noch für die anderen Subgruppen.



#### 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 4-61: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
COV-2067	ja	ja	nein	ja [35; 36]	ja [32-34]	ja [30; 31]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<sup>a</sup> 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. <sup>b</sup> Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. <sup>c</sup> Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. <sup>d</sup> 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 4-62: 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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht zutreffend.

**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 4-69: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-70: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4-71: 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 4-72: 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-2067 beinhaltet pro Arm über 1000 Personen mit dem zweiten Datenschnitt (19.08.2021) 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 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-2067 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte und verblindete, klinische Studie handelt (Anhang 4-F). Darüber hinaus beinhaltet die Studie COV-2067 patient:innenrelevante Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ist größtenteils 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 [51]. 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-2067 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 Abschnitt 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 „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ (und alle ergänzenden Analysen), „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“, „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ und „Zeit bis zur Rückkehr zur normaler Gesundheit bzw. zu normalen Aktivitäten“ liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im Vergleich zur ZVT vor. Die beobachteten Effektschätzer haben einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ( $p < 0,001$ ).

**Klinische Relevanz** („Endpunkte müssen ein patient:innenrelevantes Ereignis beschreiben“)

Alle die für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte sind valide und patient:innenrelevant und wurden auch von der EMA als solche anerkannt. Für die relevanten Wirksamkeitsendpunkte „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ (und alle ergänzenden Analysen), „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“, „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ und „Zeit bis zur Rückkehr zur normaler Gesundheit bzw. zu normalen Aktivitäten“ liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im Vergleich zur ZVT vor.

Die statistisch signifikante Reduktion des Risikos für „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ um 72 % (HR = 0,28; 95 %-KI [0,14; 0,53];  $p < 0,0001$ ), sowie die signifikante Risikoreduktion für die „Notwendigkeit für zusätzlichen Sauerstoff aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ um 74 % (HR = 0,26; 95 %-KI [0,12; 0,56];  $p = 0,0002$ ) stellen eine deutliche Verbesserung durch eine einmalige Gabe von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT dar. Für die weiteren patient:innenrelevante Endpunkte wie beispielsweise der „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ (HR = 1,27; 95 %-KI [1,14; 1,42];  $p < 0,0001$ ) wurde das Risiko bei einer Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo deutlich reduziert. Zudem zeigt sich für Casirivimab/Imdevimab ein außerordentlich günstiges Sicherheitsprofil, sowohl bei der allgemeinen als auch bei der spezifischen Verträglichkeit. Insgesamt zeigten sich in allen Dimensionen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile mit einer einmaligen Gabe von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT.

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

Die Studie COV-2067 wurde in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH Good Clinical Practice (GCP) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt [52]. 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“)

In den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ sowie „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ liegen statistisch signifikante Vorteile von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT in einer über diese Endpunkte vergleichbaren, konsistenten Größenordnung vor. Selbiges gilt für die Endpunkte „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“, „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit bzw. zu normalen Aktivitäten“. Auch für die erhobenen Verträglichkeitsendpunkte zeigen sich über verschiedene Endpunkte konsistent vergleichbare Ergebnisse gegenüber der ZVT ohne Hinweis auf negative Effekte. Eine überlegene Verträglichkeit bei höhergradigen und schwerwiegenden Ereignissen spiegelt die überlegene Wirksamkeit Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT wieder.

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 gesundheitsbezogenen 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: 76 Zentren, von denen nur 27 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 Mexiko. 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-2067 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-2067 beinhaltet über 1000 Patient:innen je Behandlungsarm mit über zehn Zentren, die beobachteten Effektschätzer haben weitestgehend einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ( $p < 0,001$ ), die Ergebnisse innerhalb der Studie sind konsistent und erfüllt somit die Anforderungen des IQWiG [7]. Zusätzlich sind alle Anforderungen der CPMP-Richtlinie für die Einreichung einer pivotalen Studie [9] erfüllt. Die Studie COV-2067 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 [53]. 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 [54]. Die Symptome umfassen dabei u. a. Fatigue, Kurzatmigkeit, Muskelschwäche und Schmerzen und kognitive Fehlleistungen, die sich im allgemeinen auf den Tagesablauf auswirken [55].

Der klinische Verlauf der COVID-19-Erkrankung lässt sich in drei Phasen einteilen. Die erste ist die virale Phase, in der sich das Virus vermehrt. Der/die Patient:in präsentiert sich häufig mit Fieber und Husten. Bereits gegen Ende dieser Phase nimmt die Virusreplikation deutlich ab. In der zweiten klinischen Phase (pulmonale Phase) nehmen Fieber, Hypoxämie und Pneumonie-ähnliche Symptome deutlich zu. Gegen Ende dieser Phase kann bei milden bis moderaten Verläufen in der Regel kein replikationsfähiges Virus mehr nachgewiesen werden. Bei etwa 20 % der Patient:innen kommt es zu einer Hyperinflammation, der dritten klinischen Phase, die bei 4 % zu einem ARDS führt. Diese deutliche klinische Verschlechterung, die den Eintritt in diese dritte Erkrankungsphase charakterisiert, tritt etwa 8–15 Tage nach Symptombeginn auf [56].

In der frühen Phase der Erkrankung, in der die Virusreplikation im Vordergrund steht und die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten ist, dass eine Therapie mit Sauerstoff erforderlich ist, werden Arzneimittel benötigt, die direkt antiviral an der Wirtszelle wirken und die Virusreplikation und somit die Produktion zahlreicher Nachkommenviren effektiv hemmen. Durch rasches Eingreifen in die frühe Infektion können potenziell schwere Verläufe mit



Hospitalisierungen und Beatmungspflichtigkeit verhindert und das Gesundheitssystem gerade in der Pandemiesituation entlastet werden. Antiviral wirkende Medikamente für die Behandlung von Patient:innen mit früher COVID-19-Erkrankung, die schwere Verläufe mit notwendiger Hospitalisierung und Beatmungspflichtigkeit bei Risikopatient:innen verhindern können, standen lange nicht zur Verfügung. Casirivimab/Imdevimab ist die erste Kombination monoklonaler neutralisierender Antikörper, die zur Behandlung von Risikopatient:innen für einen schweren Verlauf in der frühen viralen Phase der Erkrankung zur Verfügung stand. Durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) standen Casirivimab/Imdevimab schon vor Zulassung durch die EMA in der klinischen Versorgung zur Verfügung und wurden auch durch die S3-Leitlinien „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ und die Therapieempfehlungen der COVRIIN-Gruppe empfohlen (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.1) [10; 14].

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase I/II/III-Studie COV-2067 unter Verwendung eines adaptiven Masterprotokolls. Es wurden Patient:innen mit diagnostisch bestätigter SARS-CoV-2-Infektion ( $\leq 72$  h vor Randomisierung), COVID-19-Symptomen ( $\leq$  sieben Tage vor Randomisierung) und ohne Sauerstoffbedarf ( $SpO_2 \geq 93$  % bei Raumluft), die ambulant betreut werden konnten, eingeschlossen. Ab Protokollamendment 6 wurde ein weiterer Studienarm mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab eingeführt. Ab diesem Zeitpunkt erfolgte ebenfalls nur noch der Einschluss von Patient:innen mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf. Es wurden zwei Datenschnitte durchgeführt. Der erste Datenschnitt vom 18.02.2021 entspricht der finalen Analyse des 2400 mg-Armes im Vergleich zu Placebo. Dieser Datenschnitt umfasst alle Patient:innen, die bis zum 17.01.2021 (im Phase III-Teil der Studie COV-2067) randomisiert wurden. Zum gleichen Zeitpunkt erfolgte eine Interimsanalyse der 1200 mg-Dosierung (Patient:innen rekrutiert nach Protokollamendment 6). Diese Interimsanalyse wurde zur Hauptanalyse, nachdem der primäre Endpunkt des 1200 mg-Armes die im SAP präspezifizierten Bedingungen erreichte. Der zweite Datenschnitt vom 19.08.2021 umfasste alle Patient:innen, die nach Protokollamendment 6 bis einschließlich 24.02.2021 rekrutiert wurden, und erfolgte, nachdem der/die letzte bis zum 24.02.21 rekrutierte Patient:in die 169-tägige Nachbeobachtungsphase erreicht hatte. Aufgrund des Informationsgewinns durch Einschluss weiterer Patient:innen bis zum 24.02.2021 erfolgt die Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand des Datenschnitts vom 19.08.2021.

Es gab mehrere Analysepopulationen: Die FAS-Population umfasst alle in der Studie COV-2067 randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die für die Nutzenbewertung relevante mFAS-Population umfasst alle Patient:innen der FAS-Population mit  $\geq 1$  Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 und einem positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR-Test zu Studienbeginn. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Aufgrund der hinreichend großen Vergleichbarkeit der Studienpopulation im Anwendungsgebiet und der SARS-CoV-2-infizierten deutschen Population mit Risikofaktoren

für einen schweren Verlauf ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die bisherige Erfahrung zum Infektionsgeschehen/mit SARS-CoV-2 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-COVRIIN bzw. den Hinweisen des Paul-Ehrlich-Instituts und der Fachinformation nicht angewendet wird [2-4; 10].

Zusammenfassend ist daher immer von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der Studie COV-2067 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-2067 beinhaltet über 1000 Patient:innen je Behandlungsarm mit über zehn Zentren, die beobachteten Effektschätzer haben weitestgehend einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ( $p < 0,001$ ), die Ergebnisse innerhalb der Studie sind konsistent und erfüllt somit die Anforderungen des IQWiG. Zusätzlich sind alle Anforderungen der CPMP-Richtlinie für die Einreichung einer pivotalen Studie [9] erfüllt. Die Studie COV-2067 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-2067 dargestellt:

Tabelle 4-73: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkt</b>	<b>Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab</b>
<b>Morbidität</b>		
Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	RR = 0,28 [0,14; 0,53] < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	RR = 0,28 [0,14; 0,53] < 0,0001	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29	RR = 0,28 [0,13; 0,60] 0,0005	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29	RR = 0,25 [0,13; 0,45] < 0,0001	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	RR = 0,19 [0,05; 0,64] 0,0043	<i>(unterstützend zur Hauptanalyse)</i>
Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29	RR = 0,26 [0,12; 0,56] 0,0002	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen	rHR = 0,79 [0,70; 0,88] < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit	rHR = 0,76 [0,68; 0,85] < 0,0001	<i>(wird zum Ableiten des Zusatznutzens nicht herangezogen)</i>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten	rHR = 0,82 [0,74; 0,92] 0,0003	<i>(wird zum Ableiten des Zusatznutzens nicht herangezogen)</i>
<b>Verträglichkeit</b>		
Anteil der Patient:innen mit UE	RR = 0,79 [0,64; 0,99] 0,0368	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Casirivimab/ Imdevimab vs. Placebo Punktschätzer des Effekts [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für Casirivimab/ Imdevimab</b>
Anteil der Patient:innen mit UE Grad 3	RR = 0,53 [0,31; 0,89] 0,0142	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit UE Grad $\geq 3$	RR = 0,49 [0,30; 0,80] 0,0031	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit SUE	RR = 0,39 [0,24; 0,64] < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Gesamtzusatznutzen</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Grau unterlegte Bereiche stellen Hauptanalysen dar.		

Aus den in Tabelle 4-73 dargestellten deutlichen Vorteilen ergibt sich der im Folgenden dargestellte klinisch relevante Zusatznutzen einer Therapie mit Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (operationalisiert als eine patient:innenindividuelle Standardtherapie nach Bedarf nach ärztlicher Maßgabe plus Placebo).

## **Mortalität**

### **Gesamtüberleben**

#### **Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29**

Insgesamt war die Inzidenz für das Ereignis Tod sehr niedrig. Es verstarben zwischen Tag 1 und Tag 29 mehr Patient:innen im Placebo-Arm im Vergleich zum Casirivimab/Imdevimab-Arm (3/1193 (0,3 %) vs. 1/1192 (0,1 %),  $p = 0,6247$ ). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

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

## **Morbidität**

### **Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29**

Für die Analysepopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Casirivimab/Imdevimab hinsichtlich des „Anteils der Patient:innen mit

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ (HR = 0,28; 95 %-KI [0,14; 0,53];  $p < 0,0001$ ). Die ergänzenden Analysen bestätigen die Robustheit dieser Ergebnisse.

Patient:innen mit COVID-19 werden vor allem aufgrund einer ausgeprägten respiratorischen Symptomatik (mit Atemnot) in der Notaufnahme behandelt bzw. hospitalisiert. Gemäß dem RKI werden in Deutschland in etwa ein Zehntel der registrierten COVID-19-Fälle hospitalisiert. Etwa ein Fünftel der hospitalisierten Patient:innen in Deutschland wurde beatmet [11]. Neben der Komplikation einer beatmungspflichtigen Pneumonie, können bei Patient:innen, die aufgrund einer schweren oder kritischen 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. So sind in einer Analyse mit über 10 000 Patient:innen in Deutschland 22 % der hospitalisierten Patient:innen verstorben [11]. Die Verhinderung des Fortschreitens zu einer schweren oder kritischen COVID-19-Erkrankung und somit auch die Verhinderung einer Hospitalisierung dieser Patient:innen ist ein wichtiges Therapieziel.

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

#### **Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29**

Aufnahmen auf einer Intensivstation waren innerhalb der Studie COV-2067 selten. Casirivimab/Imdevimab zeigen für die Anzahl an Aufnahmen auf der Intensivstation einen numerischen Vorteil gegenüber Placebo (3/736 [0,4 %] vs. 7/748 [0,9 %]), der statistisch nicht signifikant ist ( $p = 0,3422$ ).

Bei etwa einem Drittel der hospitalisierten Patient:innen in Deutschland wurde aufgrund des weiteren Fortschreitens der COVID-19 eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich [12]. Von den intensivpflichtigen Patient:innen mussten zwei Drittel invasiv beatmet werden, was wiederum mit einem deutlich höheren Versterberisiko einherging im Vergleich zu Patient:innen ohne invasive Beatmung (53 % vs. 16 %) [11]. Die Aufnahme auf der Intensivstation ist demnach mit einem deutlich erhöhten Risiko für Tod assoziiert.

In Bezug auf den Endpunkt „Anteil der Patient:innen mit Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ liegt kein Zusatznutzen vor.

## **Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29**

Für die Analysepopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des „Anteils der Patient:innen mit Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ (HR = 0,26; 95 %-KI [0,12; 0,56];  $p = 0,0002$ ). Das Risiko für die „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ war für Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm vs. Placebo statistisch signifikant um 74 % reduziert.

Als Komplikation von COVID-19 können Pneumonien auftreten, die bis zu einem beatmungspflichtigen ARDS fortschreiten können. Bei respiratorischer Insuffizienz infolge einer COVID-19-Pneumonie erfolgt zunächst die konventionelle Gabe von Sauerstoff/Low-Flow-Sauerstofftherapie; bei progredientem Verlauf und akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz dann eine High-Flow-Sauerstofftherapie oder CPAP/nicht-invasive Beatmung. Bei weiterer Verschlechterung und ARDS erfolgt bei Patient:innen die invasive Beatmung oder auch eine ECMO [14]. Die beatmungspflichtige COVID-19-Pneumonie geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher: die Sterblichkeit ist bei beatmungspflichtigen Patient:innen im Vergleich zu nicht-beatmeten Patient:innen deutlich erhöht [11]. Zudem ist die oftmals lebensrettende invasive Beatmung sowohl mit akuten Komplikationen, als auch Langzeitschäden an der Lunge assoziiert und erfordert zusätzlich eine Analgesie und Sedierung der Patient:innen, die für die Patient:innen den Verlust des Bewusstseins und der Kontaktfähigkeit bedeuten. Insgesamt ist eine beatmungspflichtige Pneumonie bei COVID-19 für die Patient:innen aufgrund ihrer Symptomatik besonders belastend und geht mit einer niedrigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher und ist somit unmittelbar patient:innenrelevant.

Für den Endpunkt „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ liegt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

## **Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29**

Insgesamt war die Ereignisrate bei den in der Studie COV-2067 eingeschlossenen Patient:innen mit milder bis moderater COVID-19-Erkrankung, die ambulant betreut werden konnten, mindestens einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufwiesen, aber keinen zusätzlichen Sauerstoffbedarf hatten, jedoch sehr gering. Casirivimab/Imdevimab zeigen für den „Anteil an Patient:innen mit mechanischer Beatmung aufgrund von COVID-19“ einen numerischen Vorteil gegenüber Placebo (1/1192 [0,1 %] vs. 5/1193 [0,4 %]), der statistisch nicht signifikant ist ( $p = 0,2182$ ).

Als Komplikation von COVID-19 können Pneumonien auftreten, die bis zu einem beatmungspflichtigen ARDS fortschreiten können. Bei einer beatmungspflichtigen COVID-19-Pneumonie verschlechtert sich die Prognose für die Patient:innen deutlich. So zeigt eine Auswertung über 10000 hospitalisierte Patient:innen in Deutschland, dass

die beatmungspflichtigen Patient:innen eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu nicht-beatmeten Patient:innen aufweisen [11]. Zudem kann speziell die oftmals lebensrettende invasive Beatmung sowohl mit akuten Komplikationen (z. B. Atemwegsverletzungen, Begünstigungen von Infektionen, Pneumothorax), als auch Langzeitschäden an der Lunge (z. B. Überdehnung der Lunge, Alveolarschäden, Ventilator-assoziierte Atrophie der Atemhilfsmuskulatur) einhergehen. Außerdem macht sie beispielsweise eine Analgesie und Sedierung der Patient:innen erforderlich, die für die Patient:innen den Verlust des Bewusstseins und der Kontaktfähigkeit bedeuten. Insgesamt ist eine beatmungspflichtige Pneumonie bei COVID-19 für die Patient:innen aufgrund ihrer Symptomatik besonders belastend und geht mit einer niedrigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher und ist somit unmittelbar patient:innenrelevant.

Für den Endpunkt „Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ liegt kein Zusatznutzen vor.

### **Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen**

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Tag 14 lag die Rücklaufquote jeweils  $\geq 70\%$  in beiden Behandlungsgruppen. Die „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ lag im Casirivimab/Imdevimab-Arm im Median bei 11 Tagen und damit um 3 Tage kürzer als im Placebo-Arm mit einem Median von 14 Tagen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Casirivimab/Imdevimab (HR = 0,79; 95 %-KI [0,70; 0,88];  $p < 0,0001$ ).

Für die Erhebung von COVID-19-Symptomen im ambulanten Bereich wurde der SE-C19 gemäß den Empfehlungen der FDA entwickelt [19-21]. Unter dem Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ werden die Symptome Fieber, Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten, Schüttelfrost, Übelkeit, Diarrhöe, Kopfschmerzen, rote/tränende Augen, Gliederschmerzen wie Muskelschmerzen, Verlust von Geschmacks-/Geruchssinn, Fatigue, Appetitverlust, Schwindel, Druck/Enge in der Brust, Brustschmerzen, Bauchschmerzen, laufende Nase und Sputum/Schleim zusammengefasst. Der Endpunkt wurde so operationalisiert, dass nur Patient:innen mit schweren Symptomen, die eine vollständige Besserung (außer Fatigue, Kopfschmerz und Husten, für die Patient:innen auch eine milde/moderate Ausprägung aufweisen konnten) erfahren haben, gezählt wurden. Die Beschleunigung des Abklingens von Symptomen ist für Patient:innen relevant.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

### **Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit**

Für Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm war die „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ im Vergleich zu Placebo um 3 Tage reduziert. Die Wahrscheinlichkeit früher zu normaler Gesundheit zurückzukehren war für Placebo im

Vergleich zu Casirivimab/Imdevimab um 24 % reduziert (rHR = 0,76; 95 %-KI [0,68; 0,85];  $p < 0,0001$ ).

Die FDA empfahl die Erhebung des Items „Rückkehr zu normaler Gesundheit“ [19; 22]. Mit diesem Item erfolgte neben der Einschätzung des Schweregrades von Symptomen eine binäre Bewertung (ja/nein) des Gesundheitszustandes durch die Patient:innen, ebenfalls für den Zeitraum der vergangenen 24 Stunden. Ein mittels PGIS abgefragtes Einzelitem erlaubt es, eine breitere Einschätzung der Patient:innen über die Gesundheit bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität außerhalb der Grenzen eines einzelnen Konstruktes zu bekommen.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit“ wird aufgrund der niedrigen Rücklaufquote der Fragen kein eigener Zusatznutzen beansprucht, unterstreicht aber die Robustheit und Validität der Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“.

### **Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS:**

#### **Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte**

In der Studie COV-2067 haben Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo keinen statistisch signifikanten Vorteil bei der „Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte der EQ-5D-VAS“.

Die Patient:innenrelevanz ergibt sich daraus, dass es sich um eine direkte Bewertung des eigenen Gesundheitszustandes durch die Patient:innen selbst handelt. Die EQ-5D-VAS ist ein akzeptierter patient:innenrelevanter Morbiditätsendpunkt [24].

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### **Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten**

Casirivimab/Imdevimab haben einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo bei der „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“. Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm konnten im Vergleich zu Patient:innen im Placebo-Arm einen Tag eher wieder zu normalen Aktivitäten zurückkehren, als Patient:innen unter Placebo (9 Tage [8; 9] vs. 10 Tage [10; 11];  $p = 0,0003$ ).

Einzelitem PGIS erlauben es eine breitere Bewertung der/des Patient:innen über die Gesundheit bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität außerhalb der Grenzen eines einzelnen Konstruktes zu bekommen. Gerade bei milden bis moderaten Verläufen werden 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 [25]. Die Ausübung von



normalen Aktivitäten stellt somit für Patient:innen mit COVID-19 einen therapiesensitiven Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ wird aufgrund der niedrigen Rücklaufquote der Fragebögen kein eigener Zusatznutzen beansprucht, unterstreicht aber die Robustheit und Validität der Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“.

## Verträglichkeit

### Anteil der Patient:innen mit UE

Ein UE jeglichen Grades wurde bei 9,7 % der Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm vs. 12,2 % der Patient:innen im Placebo-Arm dokumentiert (RR = 0,79; 95 %-KI [0,64; 0,99];  $p = 0,0368$ ). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der aufgetretenen UEs vorübergehend (63,5 % vs. 72,2 %). Die häufigsten SOCs waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (2,5 % vs. 4,8 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (2,0 % vs. 3,1 %) und „Untersuchungen“ (2,0 % vs. 1,7 %).

Der überwiegende Anteil der aufgetretenen UE waren Grad 1 und 2. Ein UE Grad  $\geq 3$  wurde bei 1,8 % der Patient:innen im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 3,7 % der Patient:innen im Placebo-Arm dokumentiert. Gleichermäßen kam es bei den allermeisten Patient:innen zu nicht-schwerwiegenden Ereignissen. (schwerwiegend: Casirivimab/Imdevimab: 1,7 %; Placebo: 4,2 %).

### Anteil der Patient:innen mit UE Grad $\geq 3$ , UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5

Unerwünschte Ereignisse Grad 3 wurden bei 21 Patient:innen (1,6 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 39 Patient:innen (2,9 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,54; 95 %-KI [0,32; 0,91];  $p = 0,0192$ ). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der aufgetretenen UEs Grad 3 vorübergehend (67,7 % vs. 80,7 %).

Unerwünschte Ereignisse Grad 4 wurden bei zwei Patient:innen (0,2 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei drei Patient:innen (0,2 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,67; 95 %-KI [0,11; 3,99];  $p = 1,0000$ ). In beiden Behandlungsarmen war ein relevanter Anteil der aufgetretenen UEs Grad 4 vorübergehend (50,0 % vs. 33,3 %).

Unerwünschte Ereignisse Grad 5 wurden bei einem Patient:in (0,1 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei sieben Patient:innen (0,5 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,14; 95 %-KI [0,02; 1,16];  $p = 0,0699$ ).

Unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq 3$  wurden bei 24 Patient:innen (1,8 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 49 Patient:innen (3,7 %) im Placebo-Arm festgestellt (RR = 0,49; 95 %-KI [0,30; 0,80];  $p = 0,0031$ ). Bei den UE Grad  $\geq 3$

handelte es sich in beiden Armen am häufigsten um UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Casirivimab/Imdevimab: neun Patient:innen (0,7 %), Placebo: 28 Patient:innen (2,1 %); RR = 0,32; 95 %-KI [0,153; 0,680]; p = 0,0017) sowie der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Casirivimab/Imdevimab: ein/e Patient:in [0,1 %], Placebo: 14 Patient:innen [1,1 %]).

### **Anteil der Patient:innen mit SUE**

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 22 Patient:innen (1,7 %) im Casirivimab/Imdevimab-Arm und bei 56 Patient:innen (4,2 %) im Placebo-Arm auf (RR = 0,39; 95 %-KI [0,24; 0,64]; p-Wert < 0,0001). Die häufigsten SOC's waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (0,8 % vs. 2,5 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (0,1 % vs. 1,1 %). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der aufgetretenen schwerwiegenden UEs vorübergehend (73,3 % vs. 71,8 %).

### **Anteil der Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE**

Im Casirivimab/Imdevimab-Arm kam es bei einem:r Patient:in (0,1 %) zu einem Behandlungsabbruch wegen eines UE, im Placebo-Arm kam es zu keinem Behandlungsabbruch wegen eines UE. Im Casirivimab/Imdevimab-Arm kam es bei einem:r Patient:in (0,1 %) zu einem Behandlungsabbruch wegen eines UE, im Placebo-Arm kam es zu keinem Behandlungsabbruch wegen eines UE (RR = NE; 95 %-KI [NE; NE]; p = 0,4994).

### **Anteil der Patient:innen mit AESI**

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.

### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Als infusionsbedingte Reaktion wurde jegliches relevante UE Grad  $\geq 2$  während der Infusion oder bis einschließlich Tag 4 nach Infusion erfasst. Infusionsbedingte Reaktionen traten bei jeweils einem:r Patient:in (0,1 %) sowohl im Casirivimab/Imdevimab- als auch im Placebo-Arm auf (RR = 1,00; 95 %-KI [0,06; 16,01]; p = 1,0000). Alle registrierten infusionsbedingten Reaktionen waren Grad 2, nicht schwerwiegend und nur vorübergehend.

### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Als Überempfindlichkeitsreaktion wurde jegliches relevante UE Grad  $\geq 2$  während der Infusion oder bis einschließlich Tag 29 nach Infusion erfasst. Eine (0,1 %) Überempfindlichkeitsreaktion trat im Casirivimab/Imdevimab-Arm auf. Im Placebo-Arm trat keine Überempfindlichkeitsreaktion auf. Alle registrierten Überempfindlichkeitsreaktionen waren Grad 2, nicht schwerwiegend und nur vorübergehend.

### **Zusammenfassung der generellen und spezifischen Verträglichkeit**

Insgesamt zeigte sich ein außerordentlich günstiges Sicherheitsprofil von Casirivimab/Imdevimab mit einer sehr niedrigen Anzahl an Patient:innen mit UE. 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 und im Besonderen höhergradigen und schwerwiegenden Ereignissen spiegelt die überlegene Wirksamkeit Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zur ZVT wieder. Es wurden keine produktspezifischen Nebenwirkungen registriert. Casirivimab/Imdevimab kann daher ohne Sicherheitsbedenken verabreicht werden.

### **Gesamtschau**

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

Für den Endpunkt „Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29“ liegt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen“ liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Für die Kategorie Verträglichkeit zeigte sich insgesamt ein außerordentlich günstiges Sicherheitsprofil und damit ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

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

Durch die Verringerung des Risikos von Hospitalisierungen oder Todesfällen um 72 % und der Verkürzung der Dauer schwerer Symptome um 3 Tage liegen für Casirivimab/Imdevimab ein **Beleg für einen erheblichen 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 4-74: Patient:innengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patient:innengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19 ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. <sup>a</sup>	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<sup>a</sup> Bei der Anwendung von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind Informationen über die Aktivität von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen [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 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). 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 2006<sup>19</sup>) 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 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

---

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

<sup>18</sup> 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.

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

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

*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](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](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-126 Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung von COVID-19.
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 03.03.2022].
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](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](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 (07.01.2022). [Online]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Therapieuebersicht.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff am 03.03.2022].
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF) 2021. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (Stand: 05.10.2021). [Online]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LG1\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2021-10\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf) [Zugriff am 03.03.2022].
15. World Health Organization (WHO) 2021. Living guidance for clinical management of COVID-19 (25 January 2021). [Online]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338882/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-eng.pdf> [Zugriff am 03.03.2022].
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr). [Online]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7846/2021-09-16\\_AM-RL-XII\\_Remdesivir\\_D-665\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7846/2021-09-16_AM-RL-XII_Remdesivir_D-665_TrG.pdf) [Zugriff am 03.03.2022].
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [Online].



- Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5111/2021-11-04\\_AM-RL-XII\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_D-679\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5111/2021-11-04_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_D-679_BAnz.pdf) [Zugriff am 03.03.2022].
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risdiplam (Spinale Muskelatrophie). [Online]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7949/2021-10-21\\_AM-RL-XII\\_Risdiplam\\_D-663\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7949/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplam_D-663_TrG.pdf) [Zugriff am 03.03.2022].
  19. Food and Drug Administration (FDA) 2020. Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment Guidance for Industry. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/142143/download> [Zugriff am 03.03.2022].
  20. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. Psychometric properties of the SE-C19 for measuring symptoms in outpatients with COVID-19.
  21. Rofail, D., McGale, N., Im, J., Rams, A., Przydzial, K., Mastey, V., Sivapalasingam, S. & Podolanczuk, A. J. 2021. Development and Content Validation of the Symptoms Evolution of COVID-19: A Patient-Reported Electronic Daily Diary in Clinical and Real-World Studies. *medRxiv*.
  22. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. Psychometric Analysis Plan for STUDY 2067.
  23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Baloxavir marboxil (Influenza,  $\geq 12$  Jahre). [Online]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7744/2021-08-05\\_AM-RL-XII\\_Baloxavir-marboxil\\_D-627\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7744/2021-08-05_AM-RL-XII_Baloxavir-marboxil_D-627_TrG.pdf) [Zugriff am 03.03.2022].
  24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten). [Online]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-429\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_TrG.pdf) [Zugriff am 03.03.2022].
  25. 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.
  26. Food and Drug Administration (FDA) 2011. Guidance for Industry Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis. [Online]. Verfügbar unter:

- <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2011-04-13/pdf/2011-8817.pdf> [Zugriff am 03.03.2022].
27. 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.
  28. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf) [Zugriff am 03.03.2021].
  29. Pujadas, E., Chaudhry, F., McBride, R., Richter, F., Zhao, S., Wajnberg, A., Nadkarni, G., Glicksberg, B. S., Houldsworth, J. & Cordon-Cardo, C. 2020. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8, e70.
  30. Weinreich, D. M., Sivapalasingam, S., Norton, T., Ali, S., Gao, H., Bhore, R., Musser, B. J., Soo, Y., Rofail, D., Im, J. & et al. Januar 2021. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *New England journal of medicine*, 384, 238-51.
  31. Weinreich, D. M., Sivapalasingam, S., Norton, T., Ali, S., Gao, H., Bhore, R., Xiao, J., Hooper, A. T., Hamilton, J. D., Musser, B. J., Rofail, D., Hussein, M., Im, J., Atmodjo, D. Y., Perry, C., Pan, C., Mahmood, A., Hosain, R., Davis, J. D., Turner, K. C., Baum, A., Kyratsous, C. A., Kim, Y., Cook, A., Kampman, W., Roque-Guerrero, L., Acloque, G., Aazami, H., Cannon, K., Simón-Campos, J. A., Bocchini, J. A., Kowal, B., DiCioccio, A. T., Soo, Y., Geba, G. P., Stahl, N., Lipsich, L., Braunstein, N., Herman, G. & Yancopoulos, G. D. Dezember 2021. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with covid-19. *New England Journal of Medicine*, 385.
  32. Clinicaltrials.gov Registereintrag 2020. 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 - Nct04425629. [Online]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425629> [Zugriff am 03.03.2022].
  33. EU-CTR Registereintrag 2020. 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 - 2020-003690-21. [Online]. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-003690-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003690-21) [Zugriff am 03.03.2022].
  34. ICTRP Registereintrag 2020. 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 - Nct04425629. [Online]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04425629> [Zugriff am 03.03.2022].
  35. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. R10933-10987-COV-2067 Phase 1/2/3 Adult Symptomatic Primary Analysis CSR.

36. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. R10933-10987-COV-2067 Primary Analysis CSR Addendum.
37. European Medicines Agency (EMA) 2021. Assessment report. Ronapreve. [Online]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ronapreve-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ronapreve-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Zugriff am 03.03.2022].
38. 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](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html) [Zugriff am 03.03.2022].
39. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Abschnitt 15. Risikogruppen für schwere Verläufe (Stand 26.11.2021). [Online]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=EAB38864C9C5E7B2F4FC6B11287888A6.internet051?nn=13490888#doc13776792bodyText15](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=EAB38864C9C5E7B2F4FC6B11287888A6.internet051?nn=13490888#doc13776792bodyText15) [Zugriff am 03.03.2022].
40. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 – BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2): Bevölkerung in 1000 (Prognose) nach der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=&levelid=1629199576326&acceptcookies=false> [Zugriff am 07.03.2022].
41. Girndt, M., Trocchi, P., Scheidt-Nave, C., Markau, S. & Stang, A. 2016. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion.
42. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland [Online]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM\\_03\\_2017\\_Praevalenz\\_Asthma\\_bronchiale.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_03_2017_Praevalenz_Asthma_bronchiale.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff am 03.03.2022].
43. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. [Online]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM\\_03\\_2017\\_Praevalenz\\_chronisch\\_obstruktive\\_Lungenerkrankung.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_03_2017_Praevalenz_chronisch_obstruktive_Lungenerkrankung.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff am 03.03.2022].
44. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. [Online]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM\\_2017\\_01\\_gesundheitliche\\_lage2.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2017_01_gesundheitliche_lage2.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff am 03.03.2022].
45. Bundesgesundheitsblatt Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring (Robert Koch-Institut [RKI]) 2013. Übergewicht und Adipositas in Deutschland.

- Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). [Online]. Verfügbar unter: [https://www.gbe-bund.de/pdf/DEGS1\\_Uebergewicht\\_Adipositas.pdf](https://www.gbe-bund.de/pdf/DEGS1_Uebergewicht_Adipositas.pdf) [Zugriff am 03.03.2022].
46. 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](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-03.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff am 12.03.2022].
  47. Nextstrain 2022. Genomic epidemiology of novel coronavirus - Global subsampling. [Online]. Verfügbar unter: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global> [Zugriff am 03.03.2022].
  48. CoVariants 2022. Phylogenetic relationships of Nextstrain SARS-CoV-2 clades. [Online]. Verfügbar unter: <https://covariants.org/> [Zugriff am 03.03.2022].
  49. European Medicines Agency (EMA) 2020. Initial Scientific Advice - Human. Casirivimab, Imdevimab. 30 November 2020.
  50. Pickard, A. S., Neary, M. P. & Cella, D. 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes*, 5, 1-8.
  51. Windeler, J. 2008. Externe Validität. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 102, 253-9.
  52. European Medicines Agency (EMA) 2002. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. [Online]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf) [Zugriff am 03.03.2022].
  53. Li, R. & Qin, C. 2021. Expression pattern and function of SARS-CoV-2 receptor ACE2. *Biosafety and Health*, 3, 312-8.
  54. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf) [Zugriff am 03.03.2022].
  55. World Health Organization (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 03.03.2022].
  56. Siddiqi, H. K. & Mehra, M. R. 2020. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The journal of heart and lung transplantation*, 39, 405.

57. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. Statistical Analysis Plan Phase 3. Version: Final V1.0.
58. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. Statistical Analysis Plan. Pooled Phase 1, 2, and 3 Safety Analysis. Version: Final V1.0.
59. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. Clinical Study Protocol COV-2067. Amendment 10.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>21</sup> 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	
<b>Zeile</b>	<b>Suche</b>	<b>Treffer</b>
#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]	
<b>Zeile</b>	<b>Suche</b>	<b>Treffer</b>
#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	
<b>Zeile</b>	<b>Suche</b>	<b>Treffer</b>
#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:

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

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

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

Studienregister	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a>
Internetadresse	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
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	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
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 wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

**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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790240">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790240</a>	A2
2	Nct04518410	<i>ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19</i>	2020	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518410</a>	A8
3	Nct05157997	<i>Transplantation of Deceased Donors With COVID-19 Into COVID-19 Negative Recipients Utilizing Casirivimab and Imdevimab Antibody Cocktail</i>	2022	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05157997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05157997</a>	A1
4	Nct04790786	<i>UPMC OPTIMISE-C19 Trial, a COVID-19 Study</i>	2021	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790786</a>	A2
5	Nct05041907	<i>Finding Treatments for COVID-19: A Trial of Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV)</i>	2021	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041907</a>	A1
6	Nct04381936	<i>Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy</i>	2020	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381936</a>	A1
7	Nct04666441	<i>COVID-19 Study Assessing the Virologic Efficacy of REGN10933+REGN109</i>	2020	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666441">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666441</a>	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519437</a>	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452318</a>	A1
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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425629">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425629</a>	eingeschlossen
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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04426695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04426695</a>	A2
12	Nct05092581	<i>COVID-19 Study of Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous Anti-Spike(s) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies</i>	2021	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05092581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05092581</a>	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992273</a>	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852978</a>	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05074433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05074433</a>	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05081388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05081388</a>	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181683</a>	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840459</a>	A5
19	Nct05205759	<i>Non-inferiority Trial on Monoclonal Antibodies in COVID-19</i>	2021	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05205759">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05205759</a>	A1
<b>EU-CTR</b>					
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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2021-005051-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2021-005051-37</a>	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2021-002612-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2021-002612-31</a>	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2021-004035-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2021-004035-88</a>	A8
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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2020-003690-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2020-003690-21</a>	eingeschlossen

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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2020-002537-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2020-002537-15</a>	A2
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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2020-003654-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2020-003654-71</a>	A1
7	2020-001113-21	<i>Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)</i>	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2020-001113-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2020-001113-21</a>	A1
<b>ICTRP</b>					
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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2021-002612-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2021-002612-31</a>	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	<a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051317">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051317</a>	A5



3	Nct04790786	<i>UPMC OPTIMISE-C19 Trial, a COVID-19 Study</i>	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790786">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790786</a>	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004035-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004035-88</a>	A8
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	<a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051784">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051784</a>	A5
6	Nct04518410	<i>ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19</i>	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04518410">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04518410</a>	A8
7	JPRN-jRCT2071200117	<i>A PHASE I STUDY OF CASIRIVIMAB AND IMDEVIMAB IN JAPANESE ADULT VOLUNTEERS</i>	2021	<a href="https://jrct.niph.go.jp/la-test-detail/jRCT2071200117">https://jrct.niph.go.jp/la-test-detail/jRCT2071200117</a>	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	<a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=56192">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=56192</a>	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04666441">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04666441</a>	A1
10	Nct04617535	<i>Compassionate Use of REGN-COV2 for the Treatment of COVID-19</i> <Scientific_title/> <Acronym/>	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04617535">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04617535</a>	A5
11	Nct04519437	<i>Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and</i>	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04519437">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04519437</a>	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04452318">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04452318</a>	A1
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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04425629">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04425629</a>	eingeschlossen
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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04426695">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04426695</a>	A2
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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04992273">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04992273</a>	A5
16	Nct04852978	<i>COVID-19 Study to Assess Immunogenicity, Safety, and Tolerability</i>	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04852978">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04852978</a>	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04840459">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04840459</a>	A5
18	Euctr2020-001113-21-Gb	<i>RANDOMISED EVALUATION OF COVID-19 THERAPY (RECOVERY)</i>	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001113-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001113-21</a>	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003654-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003654-71</a>	A1
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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003654-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003654-71</a>	A1

**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 4-75 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 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R10933-10987-COV-2067

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Im vorliegenden CONSORT Statement wird ausschließlich die Phase III der Studie R10933-10987-COV-2067 (nachfolgend bezeichnet als: COV-2067) dargestellt. Es liegen aktuell keine Daten für die Kohorte 2 und Kohorte 3 vor.</p> <p>In der Studie COV-2067 wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ko-administriertem Casirivimab/Imdevimab<sup>b</sup> bei ambulanten Patient:innen mit COVID-19 untersucht.</p> <p><b>Primäres Studienziel:</b></p> <p>Kohorte 1 (≥ 18 Jahre, nicht schwanger bei Randomisierung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo, gemessen an Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache</li> </ul> <p>Kohorte 2 (&lt; 18 Jahre, nicht schwanger bei Randomisierung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Casirivimab/Imdevimab im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Weitere Charakterisierung der Konzentration von Casirivimab/Imdevimab im Serum über die Zeit</li> </ul> <p>Kohorte 3 (schwanger bei Randomisierung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Casirivimab/Imdevimab</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	COV-2067 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte adaptive Phase I/II/III-Studie.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Das verwendete adaptive Phase I/II/III-Masterprotokoll erlaubt im Fall einer klinisch relevanten Unausgewogenheit in der Häufigkeit von SUEs, AESIs oder hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte zwischen den Behandlungsarmen den Abbruch eines Behandlungsarms. Zudem ermöglicht das Studiendesign das Hinzufügen von Behandlungsarmen mit unterschiedlichen Dosierungen von Casirivimab/Imdevimab, das Hinzufügen von Behandlungsarmen mit anderen monoklonalen anti-SARS-CoV-2-S-Protein-Antikörpern, sobald diese für klinische Tests zur Verfügung stehen (Umbrella-Design), die Anpassung von Krankheitscharakteristika der zulässigen Studienpopulation (Basket-Design) sowie weitere Anpassungen, einschließlich der Festlegung der primären Endpunkte und der Fallzahlberechnung für die Phase III.</p> <p>In der Phase III betrug das Zuteilungsverhältnis zu den drei Behandlungsgruppen (Placebo oder zwei unterschiedliche Dosierungen von Casirivimab/Imdevimab) 1:1:1 in der Kohorte 1 und Kohorte 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Kohorte 1 betragen die Dosierungen von Casirivimab/Imdevimab 1200 mg und 2400 mg.</li> <li>• In Kohorte 2 werden die Körpergewichts-Äquivalente dieser Dosierungen verwendet.</li> </ul> <p>In Kohorte 3 der Phase III werden die Patientinnen 1:1 auf eine von zwei Dosierungen von Casirivimab/Imdevimab randomisiert (d. h. keine Randomisierung auf Placebo), dabei sind 1200 mg und 2400 mg sowie die entsprechenden Körpergewichts-Äquivalente zulässig. Patientinnen <math>\geq 18</math> Jahre erhalten die für Kohorte 1 zulässigen Dosierungen. Patientinnen <math>&lt; 18</math> Jahre erhalten die Körpergewichts-Äquivalente dieser Dosierungen.</p> <p>Ab dem 25.02.2021, mit dem Protokollamendment 8, werden Patient:innen auf Empfehlung des IDMC nicht mehr auf Placebo randomisiert.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Original-Protokoll (Amendment 1), auf dessen Basis zum ersten Mal Patient:innen in die Studie aufgenommen wurden, war vom 29.03.2020 und wurde durch 10 Amendments geändert.</p> <p><b>Amendment 1 vom 29.05.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevante Änderung.</li> </ul> <p><b>Amendment 2 vom 19.06.2020</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie wird in den USA und weiteren Ländern durchgeführt (Begründung: Vergrößerung der Reichweite der Studie).</li> <li>• Das Screening auf SARS-CoV-2 Infektionen kann mit Hilfe jedes validierten molekulardiagnostischen Tests durchgeführt werden; ein historischer Eintrag <math>\leq 72</math> Stunden vor Randomisierung ist zulässig (Begründung: Klarstellung der zulässigen Einschlusskriterien).</li> <li>• Für die Erhebung des Beginns von COVID-19-Symptomen im Rahmen des Screenings werden Symptome gemäß Prüfarzt:innen definiert (Begründung: Klarstellung der Einschlusskriterien).</li> <li>• Das IDMC wird Verträglichkeits- und Wirksamkeits-Daten während der Studie überprüfen (Begründung: Klarstellung der geplanten IDMC Bewertungen).</li> </ul> <p><b>Amendment 3 vom 04.07.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevante Änderung.</li> </ul> <p><b>Amendment 4 vom 11.07.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nasenabstriche und Speichelproben werden nicht mehr verwendet in der Phase II und sind nicht geplant für die Phase III. Nur Nasopharynx-Abstriche werden in der Phase II und Phase III verwendet (Begründung: Um eine adäquate Untersuchung der virologischen Wirksamkeit zu ermöglichen, da Nasopharynx-Abstriche den Goldstandard zur Detektion von SARS-CoV-2 darstellen.).</li> <li>• Ein modifiziertes Full-Analysis-Set (mFAS) wurde hinzugefügt und umfasst alle randomisierten Patient:innen mit einem positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR Test aus Nasopharynx-Abstrichproben bei Randomisierung (Begründung: Um eine adäquate Untersuchung der virologischen Wirksamkeit zu ermöglichen).</li> </ul> <p><b>Amendment 5 vom 08.08.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung des Einschlusskriteriums, dass Patient:innen <math>\geq 1</math> der folgenden Symptome bei Randomisierung aufweisen müssen: Fieber, Husten, Kurzatmigkeit (Begründung: Zur Erweiterung des Einschlusses von Patient:innen und zur Untersuchung eines potenziellen Einflusses von weiteren COVID-19-Manifestationen).</li> <li>• Ergänzung der Zulässigkeit von Antigen-Tests bei der Screening-Untersuchung zusätzlich zu molekularen Tests im Rahmen der diagnostischen Testung auf</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>SARS-CoV-2 (Begründung: Um eine Flexibilität der Abläufe zu ermöglichen.).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung des Ausschlusskriteriums hinsichtlich der Medikationen, um Patient:innen auszuschließen mit vorheriger, aktueller oder geplanter Verwendung von EUA-genehmigten Medikamenten (z. B. Remdesivir), Rekonvaleszenten-Serum, IVIG, anderen SARS-CoV-2 Antikörpern oder systemischen Steroiden. Dadurch wird die vorhergehende Anwendung von anderen in klinischen Studien befindlichen COVID-19-Medikationen wie etwa Hydroxychloroquin und Azithromycin erlaubt. Klarstellung, dass die ausgeschlossenen Substanzen nur bei medizinischer Indikation erlaubt sind (Begründung: Erweiterung des Einschlusses von Patient:innen).</li> </ul> <p><b>Amendment 6 vom 14.11.2020</b></p> <p>Ziel dieses Amendments ist die Anpassung der Phase III basierend auf den Daten der Phase I und Phase II.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen, die schwanger sind oder stillen, können in die Studie eingeschlossen werden.</li> <li>• Patient:innen im Alter von 0 bis &lt; 18 Jahren werden in einer separaten Kohorte (Kohorte 2) eingeschlossen, wenn es die lokalen Richtlinien erlauben. Patient:innen <math>\geq 18</math> Jahre werden in Kohorte 1 eingeschlossen.</li> <li>• Patient:innen in Kohorte 1 müssen <math>\geq 1</math> Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 aufweisen. Patient:innen in Kohorte 2 müssen <math>\geq 1</math> Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 aufweisen oder einen Haushaltsangehörigen haben, der <math>\geq 1</math> Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 aufweist.</li> <li>• Patient:innen, bei denen ein positiver serologischer Test auf SARS-CoV-2 vorliegt, werden ausgeschlossen.</li> <li>• Patient:innen, bei denen ein positiver SARS-CoV-2 Antigen- oder molekulardiagnostischer Test vorliegt von einer Probe, die &gt; 72 Stunden vor Randomisierung entnommen wurde, werden ausgeschlossen.</li> <li>• Patient:innen, bei denen eine mittels diagnostischem Test bestätigte aktive Infektion mit Influenza oder anderen nicht-SARS-CoV-2 respiratorischen Pathogenen vorliegt, werden ausgeschlossen.</li> <li>• Kohorte 1: Der Behandlungsarm mit einer Dosis von 8000 mg Casirivimab/Imdevimab i.v. wird abgebrochen. Der Behandlungsarm mit einer Dosis von 2400 mg Casirivimab/Imdevimab i.v. und Placebo wird beibehalten. Ein neuer Behandlungsarm wird</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hinzugefügt, um eine Dosis von 1200 mg Casirivimab/Imdevimab i.v. zu untersuchen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 2: Die höchste verwendete Dosis von Casirivimab/Imdevimab entspricht 2400 mg (i.v.). In dieser Kohorte wird die Dosierung an das Körpergewicht angepasst.</li> <li>• Der Risikofaktor Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 wird als Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung entfernt. Die Stratifizierung der Patient:innen in beiden Kohorten erfolgt nach Land und (nur in Kohorte 2) nach Vorliegen/Abwesenheit von COVID-19-Symptomen (Begründung: Beide Kohorten der Phase III werden <math>\geq 1</math> Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 haben.).</li> <li>• Die Einschlusskriterien der Patient:innen wurden wie nachfolgend dargestellt angepasst (Begründung: Sicherstellung eines adäquaten Patient:inneneinschlusses): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Klarstellung des zulässigen Zeitraumes für einen historischen Eintrag eines positiven SARS-CoV-2 Testergebnisses</li> <li>- Klarstellung der Bedingungen für die Einverständniserklärung der Kohorte 2</li> <li>- Hinzufügen des Kriteriums, dass Patient:innen die Fähigkeit zum Verständnis und zur Vervollständigung von studienbezogenen Fragebögen (nur Patient:innen <math>\geq 12</math> Jahre) aufweisen müssen</li> <li>- Klarstellung, dass Patient:innen keine Krankenhausaufnahme wegen COVID-19 vor Randomisierung oder einen Krankenhausaufenthalt (stationär) aus jeglichem Grund bei Randomisierung aufweisen dürfen</li> <li>- Klarstellung der Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit vorherigen, aktuellen oder geplanten COVID-19-Behandlungen</li> </ul> </li> <li>• Eine REGN10989 Monotherapie wird nicht weiter als Teil des adaptiven Master-Protokolls betrachtet. Verweise auf REGN10989 wurden entsprechend aus dem gesamten Protokoll entfernt (Begründung: Präklinische Daten zur viralen Resistenz zeigen einen viralen Escape nach einer Monotherapie mit anti-SARS-Cov-2 monoklonalen Antikörpern).</li> </ul> <p><b>Amendment 7 vom 18.12.2020</b></p> <p>Ziel dieses Amendments ist die Anpassung der Phase III an Rückmeldungen der Gesundheitsbehörde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung schwanger sind, werden unabhängig von ihrem Alter in einer separaten doppelblinden Kohorte (Kohorte 3)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeschlossen. Patientinnen in Kohorte 3 erhalten kein Placebo und die Randomisierung wird nicht stratifiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die folgenden Anpassungen wurden für Kohorte 2 (und Patientinnen &lt; 18 Jahre in Kohorte 3) vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der Einschluss wird beschränkt auf Patientinnen, die zu Randomisierung symptomatisch sind und <math>\geq 1</math> Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 aufweisen (d. h. der Einschluss von asymptomatischen Patientinnen wird aufgehoben).</li> <li>- Das Vorliegen bzw. die Abwesenheit von COVID-19-Symptomen wird als Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung entfernt.</li> </ul> </li> <li>• Die Einschlusskriterien wurden angepasst, um die geplante Verwendung von jeglichem zugelassenen und genehmigten Impfstoff gegen SARS-CoV-2 zu erlauben, sofern die Verwendung 90 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation geplant ist. Diese Screening-Genehmigung kann angepasst werden, wenn sich die CDC-Empfehlungen ändern (Begründung: Gemäß aktueller CDC-Empfehlung).</li> <li>• Die vorherige Anwendung (vor Randomisierung), aktuelle Anwendung (bei Randomisierung) oder geplante Anwendung (innerhalb von 90 Tagen ab Verabreichung der Studienmedikation oder gemäß aktuellen CDC-Empfehlungen, falls zutreffend) jeglichen zugelassenen oder genehmigten Impfstoffes gegen COVID-19 wird ausgeschlossen.</li> <li>• Die vergangene Teilnahme, aktuelle Teilnahme oder geplante Teilnahme an einer klinischen Studie zu Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 wird ebenfalls ausgeschlossen.</li> <li>• Die Definition der Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 wurden wie folgt geändert (Begründung: Anpassung an aktuelle CDC-Empfehlung): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohorte 1: Klarstellung, dass ein BMI <math>\geq 30</math> (nicht &gt; 30) einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 darstellt</li> <li>- Kohorte 1: Klarstellung, dass ein Alter <math>\geq 50</math> Jahre einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 darstellt</li> <li>- Kohorte 2: Für Patient:innen, die mindestens 2 Jahre alt sind, stellt ein BMI <math>\geq 95</math>. Perzentil für Alter oder Geschlecht gemäß CDC-Wachstumstabelle einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 dar.</li> <li>- Kohorte 2: Hinzufügen eines Risikofaktors für einen schweren Verlauf von COVID-19 als</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einschlusskriterium: Jegliche genetische Grunderkrankung, neurologische Erkrankung, Stoffwechselerkrankung oder angeborene Herzerkrankung, die vom Prüfarzt:innen als Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 angesehen wird (Hinweis: Immunsuppression/Gebrauch von immunsupprimierenden Medikamenten ist bereits als separater Risikofaktor aufgeführt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass Proben für den SARS-CoV-2 diagnostischen Test im Screening <math>\leq 72</math> Stunden vor Randomisierung entnommen werden mussten. Proben, die <math>&gt; 72</math> Stunden vor Randomisierung entnommen wurden, sind nicht zulässig, selbst wenn der Test und der Bericht der Testergebnisse innerhalb des 72-Stunden-Fensters erfolgte (Begründung: Sicherstellung eines geeigneten Screenings auf SARS-CoV-2 Infektionen).</li> <li>• Löschung der Aussage, dass ein neuer Test für den Studieneinschluss benötigt wird, wenn der SARS-CoV-2 diagnostische Test außerhalb des erlaubten Zeitfensters durchgeführt wurde. Diese Aussage wurde fälschlicherweise eingefügt. Gemäß der Ausschlusskriterien werden Patient:innen ausgeschlossen, wenn bei ihnen ein positiver SARS-CoV-2 Antigen- oder molekulardiagnostischer Test von einer Probe, die <math>&gt; 72</math> Stunden vor Randomisierung entnommen wurde, vorliegt (Begründung: Zur Sicherstellung akkurater Informationen).</li> <li>• Mitglieder des Studienteams am klinischen Standort oder unmittelbare Familienangehörige eines solchen sind von der Studie ausgeschlossen (Begründung: Sicherstellung der Integrität der Daten und der Auswertungen).</li> </ul> <p><b>Amendment 8 vom 12.03.2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ab dem 25.02.2021, mit dem Protokollamendment 8, werden Patient:innen auf Empfehlung des IDMC nicht mehr auf Placebo randomisiert. Phase III Kohorte 1: Zeitgleich mit der finalen Analyse des primären Endpunktes für den Behandlungsarm mit 2400 mg wird eine Interimsanalyse des primären Endpunktes für den Behandlungsarm mit 1200 mg durchgeführt.</li> </ul> <p><b>Amendment 9 (US-Version) vom 14.07.2021</b></p> <p>Ziel dieses US-spezifischen Amendments besteht darin, ein besseres Verständnis von Long-COVID und der möglichen Auswirkungen der Behandlung während der akuten Infektion auf die längerfristige Phase der Krankheit zu erhalten und</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>herauszufinden ob die Behandlung einen späteren klinischen Nutzen bei der Vorbeugung von Long-COVID haben kann.</p> <p><b>Amendment 10 (US-Version) sowie Amendment 9 (Globale Version) vom 16.08.2021</b></p> <p>Ziel dieses Amendments ist die Beendigung der Rekrutierung für die 2400 mg Dosis Casirivimab/Imdevimab. Da 1200 mg die einzige verbleibende Dosis in dieser Studie ist, wird die Behandlungszuweisung für Patient:innen, die mit diesem Amendment und später aufgenommen werden, nicht mehr verblindet. Es wurden zusätzliche Änderungen bzgl. dem Long-COVID Teil der Studie vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, dass die Rekrutierung in Kohorte 1 am 14. Mai 2021 abgeschlossen wurde.</li> <li>• Für Kohorte 2 und Kohorte 3 wird der Behandlungsarm mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab geschlossen, sodass alle neu hinzukommenden Patient:innen in Kohorte 2 und Kohorte 3 1200 mg Casirivimab/Imdevimab erhalten. Da 1200 mg die einzige verbleibende Dosis in dieser Studie ist, wird die Behandlungszuweisung für Patient:innen, die mit diesem Amendment und später aufgenommen werden, nicht mehr verblindet. Diese Änderung wurde nicht aufgrund von Bedenken zur Verträglichkeit der Dosis 2400 mg vorgenommen.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfüllt eines der folgenden 3 Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Kohorte 1 (<math>\geq 18</math> Jahre, nicht schwanger bei Randomisierung)</li> <li>b) Kohorte 2 (<math>&lt; 18</math> Jahre, nicht schwanger bei Randomisierung)</li> <li>c) Kohorte 3 (schwanger bei Randomisierung)</li> </ul> <p><i>Hinweis: Kohorte 2 und Kohorte 3 werden nur eingeschlossen, wenn es die lokalen Anforderungen erlauben.</i></p> </li> <li>• Vorliegen eines positiven SARS-CoV-2 diagnostischen Tests von einer Probe, die <math>\leq 72</math> Stunden vor Randomisierung entnommen wurde, unter Verwendung eines validierten SARS-CoV-2-Antigen-, RT-qPCR oder eines anderen molekulardiagnostischen Tests und einer geeigneten Probe wie Nasopharynx-, Nasen-, Oropharynx-Abstrich oder Speichel.</li> </ul> <p><i>Hinweis: Der Nachweis eines positiven Ergebnisses in der Vergangenheit ist akzeptabel, solange die Probe <math>\leq 72</math> Stunden vor Randomisierung entnommen wurde.</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen von Symptomen in Übereinstimmung mit COVID-19 gemäß Prüffärzt:innen-Bewertung mit Beginn <math>\leq 7</math> Tage vor Randomisierung</li> <li>• Aufrechterhaltung einer O<sub>2</sub>-Sättigung von <math>\geq 93</math> % bei Raumluft</li> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit zur Einverständniserklärung wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Bei Erfüllung des gesetzlichen Volljährigkeitsalters des Landes oder höherem Alter erfolgt die Unterschrift durch die Patient:innen oder gesetzliche Vertreter:innen</li> <li>b) Unterhalb des gesetzlichen Volljährigkeitsalters des Landes erfolgt die Unterschrift durch Eltern oder gesetzliche Vertreter:innen. Eine altersgemäße Zustimmung des/der Patient:in wird gemäß den lokalen behördlichen Richtlinien (zuständige Behörde/Ethik-Kommission) eingeholt</li> </ul> </li> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit den Studienablauf einzuhalten</li> <li>• Fähigkeit zum Verständnis und Vervollständigen von studienbezogenen Fragebögen (nur Patient:innen <math>\geq 12</math> Jahre)</li> <li>• Nur für Kohorte 1 und Kohorte 2: Vorliegen von <math>\geq 1</math> Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 Die Risikofaktoren sind wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Alter <math>\geq 50</math> Jahre (nur Kohorte 1)</li> <li>b) Übergewicht definiert als: BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> (nur Kohorte 1) BMI (kg/m<sup>2</sup>) <math>\geq 95.</math> Perzentil für Alter und Geschlecht gemäß CDC-Wachstumstabelle (nur Kohorte 2 <math>\geq 2</math> Jahre)</li> <li>c) Kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich Bluthochdruck</li> <li>d) Chronische Lungenerkrankung, einschließlich Asthma</li> <li>e) Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus</li> <li>f) Chronische Nierenerkrankung, einschließlich Dialysepatient:innen</li> <li>g) Chronische Lebererkrankung</li> <li>h) [Risikofaktor wurde entfernt]</li> <li>i) Immunsupprimiert gemäß Prüffärzt:innen-Bewertung: Beispiele umfassen Krebsbehandlung, Knochenmarks- oder Organtransplantation, Immundefekte, HIV (wenn schlecht kontrolliert oder bei Nachweis von AIDS), Sichelzellanämie, Thalassämie und längerer Gebrauch von immunsupprimierenden Medikamenten</li> <li>j) Jegliche genetische Grunderkrankung, neurologische Erkrankung, Stoffwechselerkrankung oder eine angeborene</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Herzerkrankung, die vom Prüfer:innen als Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 angesehen wird (nur Kohorte 2)</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankenhausaufnahme wegen COVID-19 vor Randomisierung oder Krankenhausaufenthalt (stationär) aus jeglichem Grund bei Randomisierung</li> <li>• Vergangene oder aktuelle Teilnahme an einer klinischen Studie zur Bewertung von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma, monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 (z. B. Bamlanivimab) oder IVIG innerhalb von 3 Monaten oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparates (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor dem Screening</li> <li>• Vergangene, aktuelle oder geplante Verwendung einer der folgenden Behandlungen: COVID-19-Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV-2 (z. B. Bamlanivimab) oder IVIG (jegliche Indikation), systemische Kortikosteroide (jegliche Indikation) oder COVID-19-Behandlung (zugelassene, genehmigte oder in klinischer Studie befindliche) <i>Hinweis: Vergangene Anwendung ist definiert als vergangene 30 Tage oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparates (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor dem Screening</i></li> <li>• Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Studienmedikaments</li> <li>• Überweisung oder geplante Überweisung in ein Quarantänezentrum</li> <li>• Vorliegen eines positiven serologischen SARS-CoV-2 Tests</li> <li>• Vorliegen eines positiven SARS-CoV-2 Antigen- oder molekulardiagnostischen Tests von einer Probe, die &gt; 72 Stunden vor Randomisierung entnommen wurde</li> <li>• Vorliegen einer mittels diagnostischen Tests bestätigten aktiven Infektion mit Influenza oder anderen nicht-SARS-CoV-2 respiratorischen Pathogenen</li> <li>• Vorherige Anwendung (vor Randomisierung), aktuelle Anwendung (bei Randomisierung) oder geplante Anwendung (innerhalb von 90 Tagen ab Verabreichung der Studienmedikation oder gemäß aktuellen CDC-Empfehlungen, falls zutreffend) jeglichen zugelassenen oder genehmigten Impfstoffes gegen COVID-19</li> <li>• Vergangene Teilnahme, aktuelle Teilnahme oder geplante Teilnahme an einer klinischen Studie zur Bewertung jeglichen zugelassenen, genehmigten oder in klinischer Studie befindlichen Impfstoffes gegen COVID-19</li> <li>• Mitglied des Studienteams am klinischen Standort oder unmittelbarer Familienangehöriger eines solchen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelte sich um eine multizentrische Studie. Die Patient:innen wurden in 91 Studienzentren eingeschlossen, darunter 84 in den USA, 6 in Mexiko und eines in Rumänien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patient:innen erhielten eine einzelne ko-administrierte, i.v.-injizierte Dosis Casirivimab/Imdevimab (in einer Dosierung von 1200 mg, 2400 mg oder dem Körpergewichts-Äquivalent) oder eine einzelne i.v.-injizierte Dosis Placebo.
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><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> </ul> <p>Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patient:innen mit während der Behandlung auftretenden SUEs bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit infusionsbedingten Reaktionen (Grad <math>\geq 2</math>) bis einschließlich Tag 4</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit Überempfindlichkeitsreaktionen (Grad <math>\geq 2</math>) bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Konzentration an Casirivimab/Imdevimab im Serum über die Zeit</li> </ul> <p>Kohorte 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patient:innen mit während der Behandlung auftretenden SUEs bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit infusionsbedingten Reaktionen (Grad <math>\geq 2</math>) bis einschließlich Tag 4</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit Überempfindlichkeitsreaktionen (Grad <math>\geq 2</math>) bis einschließlich Tag 29</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen</li> </ul> <p>Klinisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit MAV aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit MAV aufgrund von COVID-19 nach Art des Kontaktes (Hospitalisierung, Notaufnahme, Notfallversorgung und/oder Sprechstunde/Telemedizin) bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit <math>\geq 2</math> MAV aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Patient:innen mit MAV aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anzahl an Tagen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19</li> <li>• Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Gesamtanzahl an MAV aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Zeit bis zum Tod durch jegliche Ursache</li> <li>• Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29, Tag 120 und Tag 169</li> </ul> <p>Virologisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitlich gewichtete durchschnittliche Veränderung der Viruslast im Vergleich zu Studienbeginn (<math>\log_{10}</math> Kopien/ml) von Tag 1 bis einschließlich Tag 7, gemessen mittels RT-qPCR in Nasopharynx-Abstrichproben (nur Patient:innen, die vor dem Protokollamendment 6 eingeschlossen wurden)</li> <li>• Veränderung der Viruslast im Vergleich zu Studienbeginn zu jeder Studienvsiste, gemessen mittels RT-qPCR in Nasopharynx-Abstrichproben</li> </ul> <p>Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patient:innen mit während der Behandlung auftretenden SUEs bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit infusionsbedingten Reaktionen (Grad <math>\geq 2</math>) bis einschließlich Tag 4</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit Überempfindlichkeitsreaktionen (Grad <math>\geq 2</math>) bis einschließlich Tag 29</li> </ul> <p>PK/ADA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzentration an Casirivimab/Imdevimab im Serum</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenität, gemessen durch Anti-Wirkstoff-Antikörper und neutralisierende Antikörper gegen Casirivimab/Imdevimab</li> </ul> <p>Kohorte 2:</p> <p>Klinisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmesbesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit MAV aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit MAV aufgrund von COVID-19 nach Art des Kontaktes (Hospitalisierung, Notaufnahme, Notfallversorgung und/oder Sprechstunde/Telemedizin) bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit <math>\geq 2</math> MAV aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Patient:innen mit Notaufnahmesbesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Patient:innen mit MAV aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Anzahl an Tagen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Gesamtanzahl an MAV aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29</li> <li>• Zeit bis zum Tod durch jegliche Ursache</li> <li>• Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29, Tag 120 und Tag 169</li> </ul> <p>Virologisch:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitlich gewichtete durchschnittliche Veränderung der Viruslast im Vergleich zu Studienbeginn (<math>\log_{10}</math> Kopien/ml) von Tag 1 bis einschließlich Tag 7, gemessen mittels RT-qPCR in Nasopharynx-Abstrichproben (nur Patient:innen, die vor dem Protokollamendment 6 eingeschlossen wurden)</li> <li>• Veränderung der Viruslast im Vergleich zu Studienbeginn zu jeder Studienvisite, gemessen mittels RT-qPCR in Nasopharynx-Abstrichproben</li> </ul> <p>ADA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenität, gemessen durch Anti-Wirkstoff-Antikörper und neutralisierende Antikörper gegen Casirivimab/Imdevimab</li> </ul> <p>Kohorte 3:</p> <p>PK/ADA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzentration an Casirivimab/Imdevimab im Serum über die Zeit</li> <li>• Immunogenität, gemessen durch Anti-Wirkstoff-Antikörper und neutralisierende Antikörper gegen Casirivimab/Imdevimab</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Viruslast über die Zeit bei Patient:innen mit und ohne MAV aufgrund von COVID-19</li> <li>• Veränderung im WPAI+CIQ über die Zeit</li> <li>• Veränderung im EQ-5D-5L über die Zeit</li> <li>• Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen (Kohorte 2 Alter <math>\geq 12</math> Jahre)</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Amendment 1 vom 29.05.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevante Änderung</li> </ul> <p><b>Amendment 2 vom 19.06.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevante Änderung</li> </ul> <p><b>Amendment 3 vom 04.07.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevante Änderung</li> </ul> <p><b>Amendment 4 vom 11.07.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen eines zusätzlichen sekundären virologischen Endpunktes (Begründung: Ermöglichen einer adäquaten Untersuchung der virologischen Wirksamkeit)</li> </ul> <p><b>Amendment 5 vom 08.08.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevante Änderung</li> </ul> <p><b>Amendment 6 vom 14.11.2020</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ziel dieses Amendments ist die Anpassung der Phase III basierend auf den Daten der Phase I und Phase II.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: MAV aufgrund von COVID-19 werden als primärer Endpunkt definiert. Die zentralen, prä-spezifizierten sekundären Endpunkte umfassen unterschiedliche Arten von MAV aufgrund von COVID-19 und weitere damit verbundene Ergebnisse.</li> <li>• Kohorte 2: Die Sicherheit/Verträglichkeit und Konzentration des Medikaments im Serum über die Zeit werden als primäre Endpunkte definiert.</li> <li>• Immunogenität, gemessen durch Anti-Wirkstoff-Antikörper und neutralisierende Antikörper, wird als sekundärer Endpunkt der Kohorte 1 und als primärer Endpunkt der Kohorte 2 untersucht.</li> </ul> <p><b>Amendment 7 vom 18.12.2020</b></p> <p>Ziel dieses Amendments ist die Anpassung der Phase III an Rückmeldungen der Gesundheitsbehörde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod durch jegliche Ursache wurde als Ereignis zum primären Endpunkt der Kohorte 1 (<math>\geq 18</math> Jahre) hinzugefügt (d. h. MAV aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache) und zu verschiedenen sekundären Endpunkten der Kohorte 1 und Kohorte 2 (<math>&lt; 18</math> Jahre). Die Stichprobengröße der Phase III wurde im Zuge dieser Anpassungen nicht aktualisiert.</li> <li>• Ergänzend zu den derzeitigen Erhebungen werden folgende Informationen zur Verträglichkeit in allen Phase III Kohorten erhoben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapiebedingte UEs, die bis einschließlich Tag 29 zu MAV führen (Hospitalisierung, Notaufnahme, Notfallversorgung und/oder Sprechstunde/Telemedizin), unabhängig von einer Verbindung zu COVID-19</li> <li>- Alle therapiebedingten SUEs und Todesfälle von Tag 30 bis einschließlich Tag 169</li> <li>- Für Neugeborene von Patientinnen, die in der Studie behandelt wurden und die bei Randomisierung oder zu einem anderen Zeitpunkt innerhalb der Studie schwanger waren, wird ergänzend zur standardmäßigen Erhebung von Informationen zum Schwangerschaftsverlauf die Inzidenz und der Verlauf jeder SARS-CoV-2 Infektion in einem telefonischen Follow-up an Tag 120 und Tag 169 erfasst und im Schwangerschafts-Meldeformular aufgenommen</li> </ul> </li> <li>• WPAI+CIQ, EQ-5D-5L und EQ-5D-Y-5L werden nur verwendet, wenn diese an dem jeweiligen Studienstandort regional verfügbar sind</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment 8 vom 12.03.2021</b></p> <p>Ziel dieses Amendments ist die Aufhebung der Randomisierung zu Placebo in allen Kohorten der Phase III und die Anpassung der statistischen Analysen für Kohorte 2, einschließlich des primären Endpunktes, der zentralen sekundären Endpunkte, der hierarchischen Testung und Planung den Interim-/finalen Analysen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: Der Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 wird als primärer Endpunkt definiert (Begründung: Anpassung auf Rückmeldung der Gesundheitsbehörde).</li> <li>• Kohorte 1: Der Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29 und die Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen werden als zentrale sekundäre Endpunkte definiert.</li> <li>• Hinzufügung eines explorativen Studienziels zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen von Casirivimab/Imdevimab, gemessen an Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache (Begründung: Zum besseren Verständnis potenzieller Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit von unterschiedlichen Casirivimab/Imdevimab Dosierungen)</li> <li>• Kohorte 2: Die Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen wird als explorativer Endpunkt ausgewertet (Begründung: Untersuchung des potenziellen Einflusses von Casirivimab/Imdevimab auf COVID-19-Symptome)</li> <li>• Klarstellung, dass jedes zum Tod führende und vor Studientag 169 stattfindende SUE gemeldet werden muss, unabhängig vom Studienabbruch durch Patient:innenentscheidung oder frühzeitiger Beendigung (Begründung: Sicherstellung der angemessenen Erfassung des Überlebens-Status)</li> <li>• Kohorte 3: Hinzufügung eines explorativen Studienziels zur Beschreibung der klinischen Ergebnisse von mit Casirivimab/Imdevimab behandelten Patientinnen, gemessen an verschiedenen MAV aufgrund von COVID-19 (Begründung: Untersuchung der klinischen Ergebnisse von Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung schwanger sind)</li> </ul> <p><b>Amendment 9 (US-Version) vom 14.07.2021</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ziel dieses US-spezifischen Amendments besteht darin, ein besseres Verständnis von Long-COVID und der möglichen Auswirkungen der Behandlung während der akuten Infektion auf die längerfristige Phase der Krankheit zu erhalten und herauszufinden ob die Behandlung einen späteren klinischen Nutzen bei der Vorbeugung von Long-COVID haben kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Long-COVID wird in der Kohorte 1 Phase 3 bis zum Tag 169 untersucht. Patient:innen-berichtete Symptome und Zielgrößen werden ausgewertet. Außerdem werden Blutproben für die Analyse von Biomarkern und die Erstellung von Immunprofilen entnommen, um ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Biologie von Long-COVID und der Auswirkungen einer früheren Behandlung in der akuten Phase der Erkrankung zu gewinnen. In dieser späteren Phase der Analyse werden auch Abstriche vom Nasen-Rachen-Raum entnommen, um das Vorhandensein von SARS-CoV-2 zu untersuchen.</li> <li>• Bei Patient:innen in Kohorte 1 wird jedes lokal getestete positive SARS-CoV-2-Testergebnis, das ab dem Tag der Zustimmung zur Protokolländerung 9 bis zum Tag 169 erzielt wird, als AESI erfasst und gemeldet.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass Prüffärzt:innen jedes UE, das mit der Studienmedikation in Verbindung stehen könnte, nach den üblichen Regeln melden und aufzeichnen müssen, obwohl Patient:innen-berichtete Daten im Allgemeinen nicht als UE gemeldet werden.</li> </ul> <p><b>Amendment 10 (US-Version) sowie Amendment 9 (Globale Version) vom 16.08.2021</b></p> <p>Ziel dieses Amendments ist die Beendigung der Rekrutierung für die 2400 mg Dosis Casirivimab/Imdevimab. Da 1200 mg die einzige verbleibende Dosis in dieser Studie ist, wird die Behandlungszuweisung für Patient:innen, die mit diesem Amendment und später aufgenommen werden, nicht mehr verblindet. Es wurden zusätzliche Änderungen bzgl. dem Long-COVID Teil der Studie vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um alle Symptome und Diagnosen zu erfassen, die potentiell mit Long-COVID in Verbindung stehen könnten, wird bei Patient:innen der Phase 3 Kohorte 1 jede neue Erkrankung, die nach der Randomisierung diagnostiziert wird, als AESI erfasst (muss aber nicht unverzüglich an den Sponsor gemeldet werden). Patient:innen, die zuvor der Protokolländerung 9 zugestimmt haben, aber bereits das Ende der Studie erreicht haben, können für die retrospektive Erfassung dieser Informationen erneut zugelassen werden.</li> <li>• Bei Patient:innen der Phase 3 Kohorte 1 müssen alle lokal getesteten positiven SARS-CoV-2-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Testergebnisse, die außerhalb der Studie erfasst wurden (ab dem Tag, an dem sie der Protokolländerung 9 zugestimmt haben), nicht mehr im Schnellverfahren an den Sponsor gemeldet werden. Für alle Fragebögen an Tag 120 und Tag 169 bei Patient:innen der Phase 3 Kohorte 1 wird ein Fenster von +7 Tagen angewandt. Für alle anderen Beurteilungen am Tag 120 und am Tag 169 sowie für Probenentnahmen bei diesen Patient:innen wird ein Besuchsfenster von ±7 Tagen angewandt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde klargestellt, dass Patient:innen, die vor dem 29. Tag aus der Studie ausscheiden, gebeten werden, einer vorzeitigen Beendigung der Studie zuzustimmen, die aus Untersuchungen und Probenentnahmen am Tag 29 hervorgeht. Patient:innen, die nach dem 29. Tag aus der Studie ausscheiden, werden gebeten, einer vorzeitigen Beendigung der Studie zuzustimmen, die aus Untersuchungen und Probenentnahmen am Ende der Studie hervorgeht.</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Bestimmung der Stichprobengröße der Phase III basiert auf dem Erreichen einer ausreichenden Power für die Analyse des primären Endpunktes „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ in der mFAS-Population.</p> <p>Auf Grundlage der Ergebnisse der Phase II Auswertung zu den ersten 799 eingeschlossenen symptomatischen Patient:innen und verblindeten Daten der Phase III trifft der Sponsor folgende Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen einer Ereignisrate von 3,4 % für „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache“ bei Patient:innen unter Placebo in der mFAS-Population (Patient:innen mit <math>\geq 1</math> Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 und einem positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR Test zu Studienbeginn) und</li> <li>• Vorliegen eines positiven SARS-CoV-2 RT-qPCR Tests zu Studienbeginn bei 83 % aller randomisierten Patient:innen (FAS-Population)</li> </ul> <p><b>Phase III Kohorte 1:</b></p> <p>Die geschätzten Fallzahlen für randomisierte Patient:innen mit <math>\geq 1</math> Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 betragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Finale Analyse für 2400 mg vs. Placebo (Patient:innen, die bis zum 17.01.2021 randomisiert wurden), FAS (mFAS): 1503 (1248) vs. 1503 (1248)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsanalyse für 1200 mg vs. Placebo (Patient:innen, die bis zum 17.01.2021 randomisiert wurden) FAS (mFAS): 841 (698) vs. 841 (698)</li> <li>• Finale Analyse für 1200 mg vs. Placebo (Patient:innen, die bis zum 24.02.2021 randomisiert wurden), FAS (mFAS): 1352 (1122) vs. 1352 (1122)</li> </ul> <p>Die finale Analyse des 1200 mg Behandlungsarms repräsentiert Patient:innen, die ab Amendment 6 (d. h. der Einführung der 1200 mg Dosis) bis zum 24.02.2021 eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Power der Studie für die Erfassung signifikanter Behandlungseffekte bei Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache in der mFAS-Population bei einem 2-seitigen <math>\alpha</math> von 0,05 und der Annahme, dass 3,4 % der Patient:innen unter Placebo und 1,7 % der Patient:innen unter der Studienmedikation ein Ereignis haben (d. h. eine 50%ige Reduktion unter Behandlung mit Casirivimab/Imdevimab erreichen) beträgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Finale Analyse für 2400 mg: Power von etwa 76 %</li> <li>• Finale Analyse für 1200 mg: Power von etwa 72 %</li> </ul> <p>Sollte eine größere Behandlungsdifferenz bestehen, wie z. B. eine 60%ige Reduktion, beträgt die Power der Studie für die Erfassung signifikanter Behandlungseffekte bei Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Finale Analyse für 2400 mg: Power von etwa 90 %</li> <li>• Finale Analyse für 1200 mg: Power von etwa 88 %</li> </ul> <p>Ab dem 25.02.2021 ist der Einschluss von etwa 1500 Patient:innen bei einer 1:1 Randomisierung zu 1200 mg oder 2400 mg geplant.</p> <p><b>Phase III Kohorte 2 und Kohorte 3:</b></p> <p>Für die Kohorte 2 sollen etwa bis zu 180 pädiatrische Patient:innen eingeschlossen werden mit dem Ziel, jede Dosierung der Studienmedikation etwa an 52 Patient:innen zu verabreichen. Diese Patient:innenzahl wird als adäquat für die Beschreibung der Konzentration der Studienmedikation über die Zeit betrachtet. In der Kohorte 2 werden etwa 20 Patient:innen &lt; 10 kg (10 pro Behandlungsarm) und 20 Patient:innen zwischen <math>\geq 10</math> kg und &lt; 40 kg (10 pro Behandlungsarm) eingeschlossen.</p> <p>In Kohorte 3 ist kein minimaler oder maximaler Einschluss von Patientinnen geplant.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	<p><b>Kohorte 1:</b></p> <p>Die finale Analyse des primären Endpunktes „Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29“ für 2400 mg vs. Placebo basiert auf den Patient:innen, die bis zum 17.01.2021 randomisiert wurden (CCOD 18.02.2021).</p> <p>Wenn der Vergleich von 2400 mg vs. Placebo positiv ausfällt, wird eine Interimsanalyse des primären Endpunktes für 1200 mg vs. Placebo bei einem <math>\alpha</math>-Level von 0,01 basierend auf allen Patient:innen, die bis zum 17.01.2021 randomisiert wurden, durchgeführt.</p> <p>Wenn die Interimsanalyse für den Vergleich von 1200 mg vs. Placebo positiv ausfällt, wird diese Analyse als finale Analyse angesehen und eine finale Analyse weiterer zentraler sekundärer Endpunkte basierend auf den Patient:innen, die bis zum 17.01.2021 randomisiert wurden, durchgeführt.</p> <p>Wenn die Interimsanalyse für den Vergleich von 1200 mg vs. Placebo negativ ausfällt, wird keine weitere Testung von zentralen sekundären Endpunkten im Rahmen dieser Interimsanalyse vorgenommen und die finale Analyse des primären Endpunktes für den Vergleich von 1200 mg vs. Placebo sowie weiterer zentraler sekundärer Endpunkte wird basierend auf den Patient:innen, die bis zum 24.02.2021 randomisiert wurden, durchgeführt (CCOD 19.08.2021).</p> <p><b>Kohorte 2 und Kohorte 3:</b></p> <p>Eine deskriptive Interimsanalyse der Phase III Kohorte 2 und Kohorte 3 kann zu regulatorischen Zwecken durchgeführt werden, wenn die primäre Analyse der Phase III Kohorte 1 erfolgt ist.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IWRS vorgenommen. In der Phase III erfolgte die Randomisierung für die Kohorte 1, Kohorte 2 und Kohorte 3 nach Ländern.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>In der Phase III betrug das Zuteilungsverhältnis zu den drei Behandlungsgruppen (Placebo oder zwei unterschiedliche Dosierungen von Casirivimab/Imdevimab) 1:1:1 in der Kohorte 1 und Kohorte 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Kohorte 1 betragen die Dosierungen von Casirivimab/Imdevimab 1200 mg und 2400 mg.</li> <li>• In Kohorte 2 werden die Körpergewichts-Äquivalente dieser Dosierungen verwendet.</li> </ul> <p>In Kohorte 3 der Phase III werden die Patientinnen 1:1 auf eine von zwei Dosierungen von Casirivimab/Imdevimab randomisiert (d. h. keine Randomisierung auf Placebo), dabei sind 1200 mg und 2400 mg sowie die entsprechenden Körpergewichts-Äquivalente zulässig. Patientinnen <math>\geq 18</math> Jahre erhalten die für Kohorte 1 zulässigen Dosierungen. Patientinnen</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>&lt; 18 Jahre erhalten die Körpergewichts-Äquivalente dieser Dosierungen.</p> <p>Ab dem 25.02.2021, mit dem Protokollamendment 8, werden Patient:innen auf Empfehlung des IDMC nicht mehr auf Placebo randomisiert.</p>
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>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. In der Phase III erfolgte die Randomisierung für die Kohorte 1, Kohorte 2 und Kohorte 3 nach Ländern.
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>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. In der Phase III erfolgte die Randomisierung für die Kohorte 1, Kohorte 2 und Kohorte 3 nach Ländern.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	<p>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>	<p>Die Studienteilnehmer:innen, die Hauptprüfer:innen und das Personal des Studienzentrums werden während der gesamten Studie hinsichtlich aller Randomisierungszuweisungen verblindet bleiben (mit Ausnahme des nicht verblindeten Apothekers an jedem Prüfzentrum).</p> <p>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>Ausgewählte Personen des Sponsors, die nicht an der Durchführung der Studie beteiligt sind, können bei Bedarf Zugang zu unverblindeten Phase-1- oder Phase-2-Daten haben, um die Sicherheit oder andere Daten zu überprüfen. Kein Studienpersonal, das an der täglichen Durchführung der Studie beteiligt ist, hat Zugang zu unverblindeten Daten auf der Ebene der Studienteilnehmer:innen, bevor die Datenbank für diese Studie gesperrt wird.</p> <p>Die Ergebnisse für ADA, Medikamentenkonzentration und der Serologie des Zentrallabors werden nicht an die Studienzentren</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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><b>Notfall-Entblindung</b></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>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung der Behandlungszuordnung sicher zu stellen, wurden die Infusionen der Wirkstoff- und Placebo-Behandlung in optisch identischer Form zur Verfügung gestellt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle statistischen Analysen wurden mit SAS<sup>®</sup> Version 9.4 durchgeführt.</p> <p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <p>Die Analyse wird basierend auf der mFAS-Population durchgeführt.</p> <p>Der Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 wird zwischen den beiden Dosierungen der Studienmedikation und Placebo unter Verwendung eines stratifizierten CMH-Tests mit „Land“ als Stratifizierungsfaktor verglichen. Die p-Werte des stratifizierten CMH-Tests und die 95 %-KI des relativen Risikos und der relativen Risikoreduktion (1 – relatives Risiko) werden unter Verwendung der Farrington-Manning Methode dargestellt. Die exakte Methode für p-Werte und KI wird verwendet, wenn die erwarteten Häufigkeiten in allen Zellen nicht mindestens 5 betragen.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <p><u>Patient:innenberichtete Symptome:</u></p> <p>Kohorte 1:</p> <p>Die Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen wird unter Verwendung eines stratifizierten Log-rank Tests mit „Land“ als Stratifizierungsfaktor analysiert. Die Analyse wird basierend auf der mFAS-Population durchgeführt. Die geschätzte mediane Zeit und die dazugehörigen 95 %-KI werden unter Verwendung der Kaplan-Meier Methodik berichtet. Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI für die Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen wird unter Verwendung des Cox-Regressionsmodells geschätzt. Die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>p-Werte des stratifizierten Log-rank Tests werden ebenfalls dargestellt.</p> <p>Patient:innen, die kein Abklingen von COVID-19-Symptomen zeigen, werden zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Patient:innen, die verstorben sind oder einen Krankenhausaufenthalt aufgrund von COVID-19 vor Tag 29 hatten, werden zu Tag 29 zensiert. Patient:innen mit einem Score von <math>\leq 3</math> zu Studienbeginn werden an Tag 0 zensiert. Patient:innen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn werden nicht in die Analyse eingeschlossen.</p> <p><u>Klinische Endpunkte:</u></p> <p>Kohorte 1:</p> <p>Die binären Endpunkte (wie Anteil der Patient:innen mit Notaufnahmebesuch aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache und Anteil der Patient:innen mit MAV aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache) werden zwischen den beiden Dosierungen der Studienmedikation und Placebo unter Verwendung eines stratifizierten CMH-Tests mit „Land“ als Stratifizierungsfaktor verglichen. Die p-Werte des stratifizierten CMH-Tests und die 95 %-KI des relativen Risikos und der relativen Risikoreduktion (<math>1 - \text{relatives Risiko}</math>) werden unter Verwendung der Farrington-Manning Methode dargestellt. Die exakte Methode für p-Werte und KI wird verwendet, wenn die erwarteten Häufigkeiten in allen Zellen nicht mindestens 5 betragen.</p> <p>Die Analyse wird basierend auf der mFAS-Population, der seronegativen mFAS-Population und der FAS-Population durchgeführt.</p> <p>Risikodifferenzen und die dazugehörigen 95 %-KI werden basierend auf der stratifizierten Newcombe Methode für zeitgleich randomisierte Patient:innen der mFAS-Population berechnet, d. h. Patient:innen mit Randomisierung unter Amendment 6, 7 oder 8.</p> <p>Die Analysen für kumulative Häufigkeiten von Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 werden unter Verwendung eines stratifizierten Log-rank Tests mit „Land“ als Stratifizierungsfaktor analysiert. Die Analyse wird basierend auf der mFAS-Population durchgeführt. Geschätzte kumulative Ereignisraten zu unterschiedlichen Zeitpunkten und die dazugehörigen 95 %-KI werden unter Verwendung der Kaplan-Meier Methodik berichtet. Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI für Patient:innen mit Ereignis wird unter Verwendung des Cox-Regressionsmodells geschätzt. Die p-Werte des stratifizierten Log-rank Tests für das Risiko, ein Ereignis zu haben, werden ebenfalls dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patient:innen, die keinen Krankenhausaufenthalt aufgrund von COVID-19 hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Patient:innen, die bis zu Tag 29 verstorben sind, werden am Tag des Versterbens zensiert. Patient:innen mit mehreren Krankenhausaufenthalten aufgrund von COVID-19 und/oder Patient:innen, die versterben, gehen mit ihrem ersten Ereignis in die Analyse ein.</p> <p>Kohorte 2 und Kohorte 3: Die Ergebnisse werden deskriptiv zusammengefasst.</p> <p><u>Virologische Endpunkte:</u> Die Ergebnisse der Phase III werden deskriptiv dargestellt. Um den zeitlichen Verlauf des Behandlungseffektes in Bezug auf die Viruslast zu erfassen, wurde die Veränderung der Viruslast im Vergleich zu Studienbeginn (<math>\log_{10}</math> Kopien/ml) zu jedem Erhebungszeitpunkt in einer MMRM Analyse für die mFAS-Population untersucht. Der LS-MW Schätzer für den MW zu jeder Studienvsiste und für die mittlere Veränderung zu Studienbeginn zu jeder Studienvsiste sowie die Differenz dieser Schätzer zwischen jedem Behandlungsarm und Placebo werden jeweils mit dem dazugehörigen Standardfehler, p-Wert und dem 95 %-KI dargestellt. Die zeitlich gewichtete durchschnittliche Veränderung der Viruslast im Vergleich zu Studienbeginn (<math>\log_{10}</math> Kopien/ml) wird von Tag 1 bis zu nachfolgenden Studienvsiten separat für seronegative und seropositive Patient:innen der mFAS-Population untersucht. Diese Analyse erfolgt unter Verwendung eines ANCOVA Modells und ausschließlich für Patient:innen, die vor Amendment 6 randomisiert wurden. Die LS-MW Schätzer der zeitlich gewichteten durchschnittlichen Veränderung der Viruslast im Vergleich zu Studienbeginn für jeden Behandlungsarm sowie die Differenz zwischen jedem Behandlungsarm und Placebo werden jeweils mit dem dazugehörigen Standardfehler, p-Wert und dem 95 %-KI dargestellt. Binäre Endpunkte, die auf virologischen Daten basieren, werden zwischen den Studienarmen verglichen. Diese Analyse erfolgt für die mFAS-Population unter Verwendung ähnlicher Methoden wie für die binären klinischen Endpunkte.</p> <p>Kohorte 2 und 3: Virologische Daten für Patient:innen der Kohorte 1 ohne Risikofaktor sowie der Kohorten 2 und 3 werden deskriptiv zusammengefasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Anpassungen für multiple Vergleiche</b></p> <p>Kohorte 1:</p> <p>Die Analyse des primären Endpunktes (Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29) und des zentralen sekundären Endpunktes (Zeit bis zum Abklingen von Symptomen) erfolgt bei einem Gesamt-<math>\alpha</math> von 0,05. Die Endpunkte werden hierarchisch in folgender Reihenfolge und unter Berücksichtigung der Interimsanalyse getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 in der mFAS-Population für den Behandlungsarm mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo</li> <li>2) Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 in der mFAS-Population für den Behandlungsarm mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo</li> <li>3) Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 unter den mFAS-Patient:innen mit einer Viruslast <math>&gt; 10^6</math> Kopien/ml zu Studienbeginn für den Behandlungsarm mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo</li> <li>4) Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 unter den mFAS-Patient:innen, die zu Studienbeginn seronegativ sind, für den Behandlungsarm mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo</li> <li>5) Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 unter den mFAS-Patient:innen mit einer Viruslast <math>&gt; 10^6</math> Kopien/ml zu Studienbeginn für den Behandlungsarm mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo</li> <li>6) Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29 unter den mFAS-Patient:innen, die zu Studienbeginn seronegativ sind, für den Behandlungsarm mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo</li> <li>7) Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29 in der mFAS-Population für den Behandlungsarm mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo</li> <li>8) Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache von Tag 4 bis einschließlich Tag 29 in der mFAS-</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Population für den Behandlungsarm mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo</p> <p>9) Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen in der mFAS-Population für den Behandlungsarm mit 2400 mg Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo</p> <p>10) Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen in der mFAS-Population für den Behandlungsarm mit 1200 mg Casirivimab/Imdevimab vs. Placebo</p> <p>Die finale Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes für den Behandlungsarm mit 2400 mg (Vergleich 1) erfolgt bei einem <math>\alpha</math>-Level von 0,05 für Patient:innen der mFAS-Population, die bis zum 17.01.2021 randomisiert wurden.</p> <p>Wenn diese Analyse positiv ausfällt, erfolgt eine Interimsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunktes für 1200 mg vs. Placebo (Vergleich 2) bei einem <math>\alpha</math>-Level von 0,01 für Patient:innen der mFAS-Population, die bis zum 17.01.2021 randomisiert wurden. Wenn diese Analyse positiv ausfällt, wird sie als finale Analyse anerkannt.</p> <p>Die finale Analyse des primären und der zentralen sekundären Endpunkte für die Vergleiche 3 bis 10 erfolgt bei einem <math>\alpha</math>-Level von 0,05 in der angegebenen Reihenfolge für Patient:innen der mFAS-Population, die bis zum 17.01.2021 randomisiert wurden.</p> <p>Wenn die Interimsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunktes für den Behandlungsarm mit 1200 mg (Vergleich 2) bei einem <math>\alpha</math>-Level von 0,01 negativ ausfällt, werden die Vergleiche 3 bis 10 basierend auf Patient:innen, die bis zum 17.01.2021 randomisiert wurden, nicht durchgeführt. Stattdessen werden die finale Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes für den Behandlungsarm mit 1200 mg (Vergleich 2) und die weiteren Vergleiche 3 bis 10 basierend auf allen Patient:innen, die bis zum 24.02.2021 randomisiert wurden, durchgeführt. Das resultierende Gesamt-<math>\alpha</math> für die finale Analyse betrüge dann 0,047 im Fall einer negativen Interimsanalyse bei einem <math>\alpha</math>-Level von 0,01.</p> <p>Kohorte 2 und Kohorte 3: Die Analyse der Kohorte 2 und Kohorte 3 erfolgt ausschließlich deskriptiv. Es werden keine multiplen Vergleiche durchgeführt.</p> <p><b>Pharmakodynamik:</b> Die Analyse erfolgt deskriptiv.</p> <p><b>Immunogenität:</b> Die Analyse erfolgt deskriptiv und umfasst die folgenden Punkte:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl (n) und Häufigkeit (%) der ADA-negativen Patient:innen (bereits bestehende Immunreaktivität oder negativ im ADA-Test zu allen Erhebungszeitpunkten) nach Behandlungsarm</li> <li>• Anzahl (n) und Häufigkeit (%) der ADA-positiven Patient:innen nach Behandlungsarm und ADA-Titer Kategorien <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl (n) und Häufigkeit (%) der unter der Behandlung anhaltend ADA-positiven Patient:innen</li> <li>- Anzahl (n) und Häufigkeit (%) der unter der Behandlung für unbestimmte Dauer ADA-positiven Patient:innen</li> <li>- Anzahl (n) und Häufigkeit (%) der vorübergehend unter der Behandlung ADA-positiven Patient:innen</li> </ul> </li> <li>• Anzahl (n) und Häufigkeit (%) der unter der Behandlung verstärkt ADA-positiven Patient:innen nach Behandlungsarm und ADA-Titer Kategorien</li> </ul> <p>Die ADA-Titer Level werden für alle Patient:innen mit bereits bestehendem, unter der Behandlung auftretendem und unter der Behandlung verstärktem Ansprechen hinsichtlich der ADA dargestellt.</p> <p><b>Verträglichkeit:</b></p> <p>Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte basiert auf der SAF-Population. Die Ergebnisse werden für jeden Behandlungsarm und jede Kohorte dargestellt.</p> <p>Für die Analyse werden zwei Zeitspannen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Prä-Behandlungsphase ist definiert als Zeit vom Unterschreiben der Einverständniserklärung bis unmittelbar vor der Verabreichung der Studienmedikation.</li> <li>• Die Beobachtungsphase ist definiert als Zeit von der Verabreichung der Studienmedikation bis zur letzten Studiervisite.</li> </ul> <p>Während der Behandlung auftretende SUEs und AESIs sind definiert als solche, die nicht bei Studienbeginn vorlagen oder die eine Verschlechterung eines bereits bestehenden Ereignisses während der Prä-Behandlungsphase darstellen.</p> <p>Die Analyse nach Behandlungsarmen umfasst die folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patient:innen (n) und Häufigkeit (%) von Patient:innen mit <math>\geq 1</math> während der Behandlung auftretenden SUE bis einschließlich Tag 29 nach SOC und PT</li> </ul>

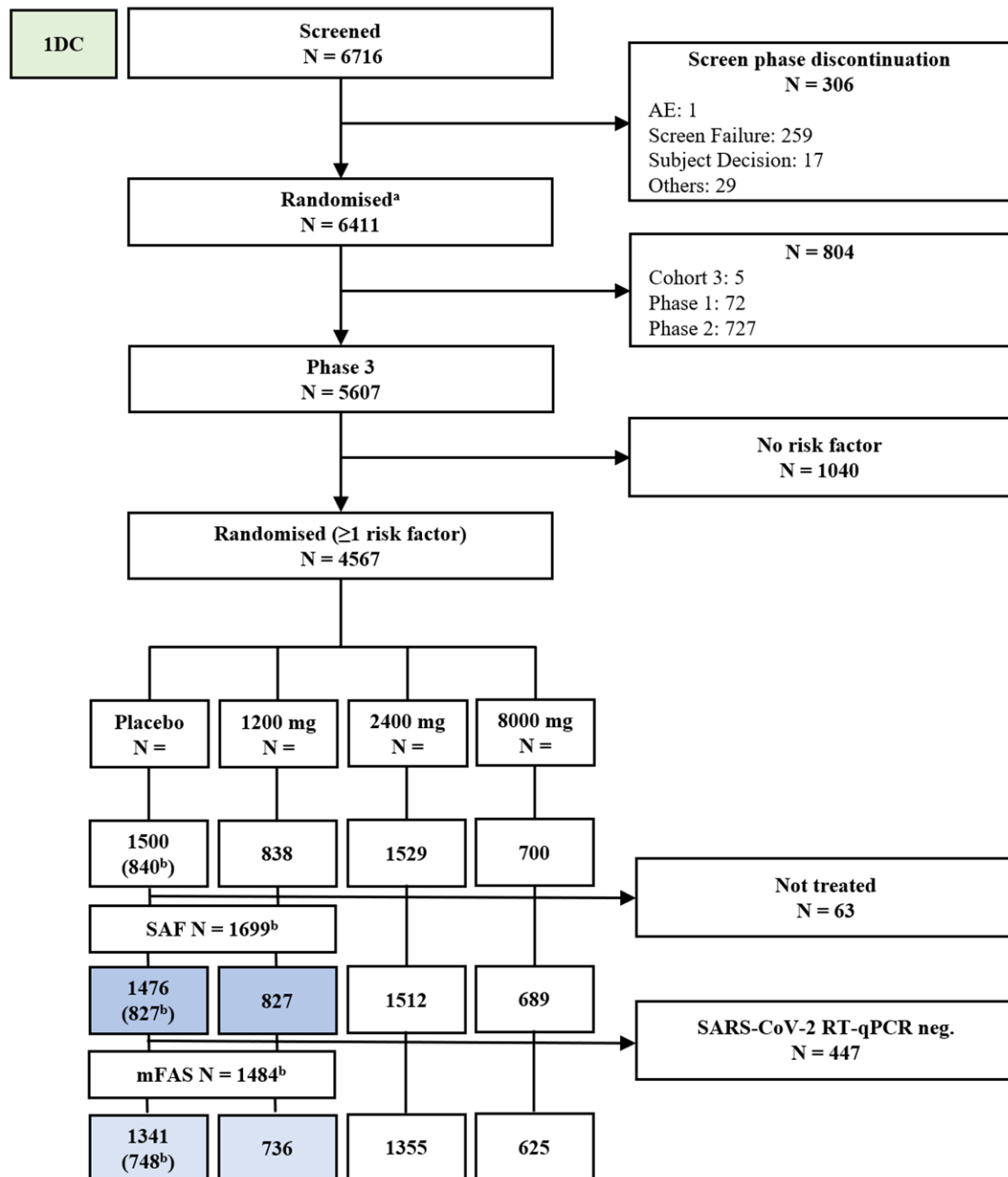
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patient:innen (n) und Häufigkeit (%) von Patient:innen mit <math>\geq 1</math> infusionsbedingten Reaktion (<math>\geq</math> Grad 2) bis einschließlich Tag 4 nach PT</li> <li>• Anzahl der Patient:innen (n) und Häufigkeit (%) von Patient:innen mit <math>\geq 1</math> Überempfindlichkeitsreaktion (<math>\geq</math> Grad 2) bis einschließlich Tag 29 nach PT</li> </ul> <p>Die Analyse der SUEs und AESIs umfasst die folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patient:innen (n) und Häufigkeit (%) von Patient:innen mit <math>\geq 1</math> Ereignis nach SOC und PT</li> <li>• SUEs und AESIs nach Schweregrad und SOC und PT</li> <li>• SUEs und AESIs nach Zusammenhang mit der Behandlung (behandlungsbedingt, nicht-behandlungsbedingt) und SOC und PT</li> <li>• SUEs und AESIs, die während der Behandlung auftraten</li> <li>• Anzahl der Patient:innen (n) und Häufigkeit (%) von Patient:innen mit während der Behandlung auftretenden UEs vom Grad 3 oder Grad 4 (nur Kohorte 2 und Kohorte 3 &lt; 18 Jahre)</li> </ul> <p>Todesfälle und andere SUEs werden nach Behandlungsarm dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <p>Sensitivitätsanalysen werden basierend auf der FAS-Population durchgeführt.</p> <p>Subgruppenanalysen werden für die Merkmale „Serostatus (negativ, positiv, anderer) zu Studienbeginn“ und „Viruslast (<math>&gt; 10^4</math> Kopien/ml, <math>&gt; 10^5</math> Kopien/ml, <math>&gt; 10^6</math> Kopien/ml, <math>&gt; 10^7</math> Kopien/ml) zu Studienbeginn“ durchgeführt.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <p>Sensitivitätsanalysen werden basierend auf der FAS-Population durchgeführt.</p> <p>Subgruppenanalysen werden für folgende Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Viruslast zu Studienbeginn für jeden Erhebungszeitpunkt für die Merkmale „Serostatus (negativ, positiv, anderer) zu Studienbeginn“ und „Viruslast (<math>&gt; 10^4</math> Kopien/ml, <math>&gt; 10^5</math> Kopien/ml, <math>&gt; 10^6</math> Kopien/ml, <math>&gt; 10^7</math> Kopien/ml) zu Studienbeginn“</li> <li>• Zeitlich gewichtete durchschnittliche Veränderung der Viruslast im Vergleich zu Studienbeginn für jeden Erhebungszeitpunkt für das Merkmal „Viruslast (<math>&gt; 10^4</math> Kopien/ml, <math>&gt; 10^5</math> Kopien/ml, <math>&gt; 10^6</math> Kopien/ml, <math>&gt; 10^7</math> Kopien/ml) zu Studienbeginn“</li> </ul> <p>Zusätzliche Subgruppenanalysen können für Patient:innen mit <math>\geq 1</math> Risikofaktor, hoher Viruslast zu Studienbeginn oder die zu Studienbeginn seronegativen durchgeführt werden.</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																				
<b>Resultate</b>																																						
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																					
<b>13a</b>	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	<p>Nach der Phase III Anpassung: Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf den CCOD 19.08.2021:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>1200 mg</th> <th>2400 mg</th> <th>8000 mg</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>2009 (1349*)</td> <td>1347</td> <td>2036</td> <td>698</td> <td>6090</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>1980 (1322*)</td> <td>1329</td> <td>2018</td> <td>687</td> <td>6014</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>1790 (1193*)</td> <td>1192</td> <td>1812</td> <td>623</td> <td>5417</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Placebo für 1200 mg Analyse</p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen wurden basierend auf der mFAS-Population durchgeführt, welche Patient:innen umfasst, bei denen SARS-CoV-2 RNA mittels RT-qPCR in Nasopharynx-Abstrichen nachweisbar war und die <math>\geq 1</math> Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 aufwiesen. Die FAS-Population repräsentiert die ITT-Population und umfasst alle randomisierten Patient:innen, unabhängig von dem Vorliegen eines Virus-Nachweises zu Studienbeginn. Die FAS-Population wird für unterstützende Analysen verwendet.</p>		Placebo	1200 mg	2400 mg	8000 mg	Gesamt	a)	2009 (1349*)	1347	2036	698	6090	b)	1980 (1322*)	1329	2018	687	6014	c)	1790 (1193*)	1192	1812	623	5417												
	Placebo	1200 mg	2400 mg	8000 mg	Gesamt																																	
a)	2009 (1349*)	1347	2036	698	6090																																	
b)	1980 (1322*)	1329	2018	687	6014																																	
c)	1790 (1193*)	1192	1812	623	5417																																	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf Patient:innen der mFAS-Population und den CCOD 19.08.2021:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo, n (%)</th> <th>1200 mg, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Patient:innen, welche die Studie abgebrochen haben</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>63 (5,3)</td> <td>55 (4,6)</td> </tr> <tr> <td><b>Gründe für den Studienabbruch</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2 (0,2)</td> <td>1 (&lt; 0,1)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>7 (0,6)</td> <td>1 (&lt; 0,1)</td> </tr> <tr> <td>Lost to Follow-up</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>30 (2,5)</td> <td>28 (2,3)</td> </tr> <tr> <td>Patient:innen Entscheidung</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>24 (2,0)</td> <td>25 (2,1)</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo, n (%)	1200 mg, n (%)	<b>Patient:innen, welche die Studie abgebrochen haben</b>				63 (5,3)	55 (4,6)	<b>Gründe für den Studienabbruch</b>			UE				2 (0,2)	1 (< 0,1)	Tod				7 (0,6)	1 (< 0,1)	Lost to Follow-up				30 (2,5)	28 (2,3)	Patient:innen Entscheidung				24 (2,0)	25 (2,1)
	Placebo, n (%)	1200 mg, n (%)																																				
<b>Patient:innen, welche die Studie abgebrochen haben</b>																																						
	63 (5,3)	55 (4,6)																																				
<b>Gründe für den Studienabbruch</b>																																						
UE																																						
	2 (0,2)	1 (< 0,1)																																				
Tod																																						
	7 (0,6)	1 (< 0,1)																																				
Lost to Follow-up																																						
	30 (2,5)	28 (2,3)																																				
Patient:innen Entscheidung																																						
	24 (2,0)	25 (2,1)																																				
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung																																					
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Erster Erhebungszeitpunkt, erste Patient:in: 16.06.2021 Aktueller Studienstatus: abgeschlossen																																				

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Aktueller Studienstatus: laufend  Datenschnitt 18.02.2021 (Wirksamkeit und Verträglichkeit) Datenschnitt 19.08.2021 (Wirksamkeit und Verträglichkeit)
<sup>a</sup> nach CONSORT 2010. <sup>b</sup> REGN10933/REGN10987 Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

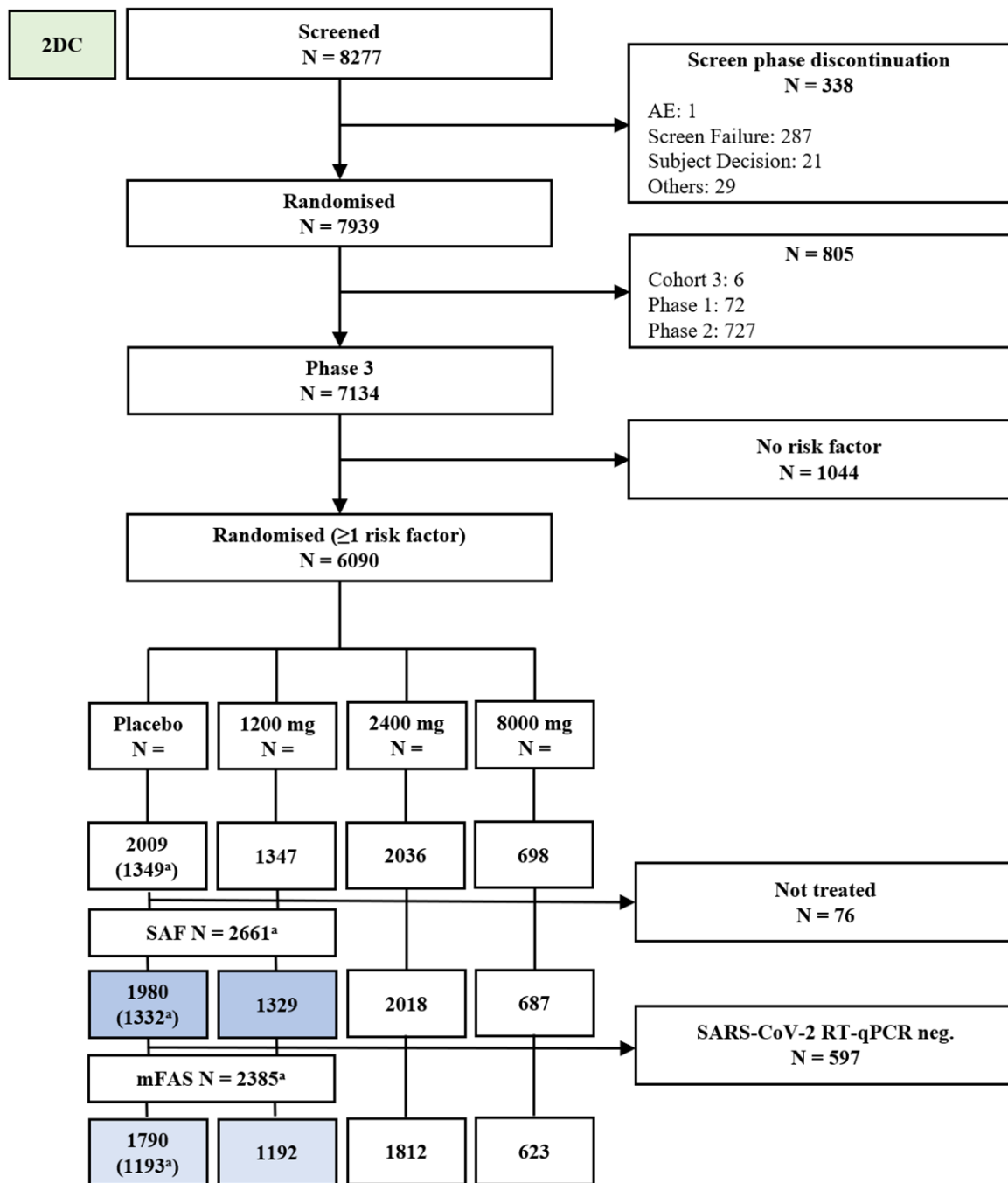
*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



<sup>a</sup> There is one patient who was randomized and then subsequently records a screening phase discontinuation reason as “Subject Decision”. This is possible because the screening and baseline visit can occur on the same day.

<sup>b</sup> Placebo group for 1200 mg analysis

Abbildung 4-14: Flow-Chart der Studie COV-2067 für den Datenschnitt 18.02.2021



<sup>a</sup> Placebo group for 1200 mg analysis

Abbildung 4-15: Flow-Chart der Studie COV-2067 für den Datenschnitt 19.08.2021

**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.*

Der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten basiert auf der für das Nutzendossier relevanten Population (Patient:innen des Phase III Parts der Studie R10933-10987-COV-2067, die nach Protokollamendment 6 bis einschließlich 24.02.2021 rekrutiert wurden) sowie den Hauptanalysen.

Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R10933-10987-COV-2067

Studie: R10933-10987-COV-2067

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

<b>Genauere Benennung der Quelle</b>	<b>Kürzel</b>
Klinischer Studienbericht	ja [35; 36]
Statistischer Analyseplan	SAP [57; 58]
Studienprotokoll	CTP [59]
Volltextpublikation	Weinreich <i>et al.</i> , Januar 2021 [30] Weinreich <i>et al.</i> , Dezember 2021 [31]

**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-2067 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 Patient:innen wurden mittels einem Interactive Web Response Systems (IWRS) im Verhältnis 1:1:1 in die Studienarme randomisiert. Ab dem Protokollamendment 8 wurden keine Patient:innen mehr in den Placebo-arm 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     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

R10933-10987-COV-2067 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     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

R10933-10987-COV-2067 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     nein

Angaben 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     nein

Angaben 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 Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod durch jegliche Ursache bis einschließlich Tag 29**
- **Aufnahme auf eine Intensivstation aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29**
- **Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29**
- **Mechanische Beatmung aufgrund von COVID-19 bis einschließlich Tag 29**

**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. Weiteres das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen****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. Die Zensierung war angemessen.

---

**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:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde gemäß des ITT-Prinzips adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung auf der EQ-5D-VAS um 15 Punkte****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. Die Zensierung war angemessen.

---

**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. Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan definiert. Da die minimally important difference (MID) jedoch validiert ist, wird nicht von einer ergebnisorientierten Berichterstattung ausgegangen.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Fragebogen konnte nur verwendet werden, wenn dieser an dem jeweiligen Studienstandort verfügbar war. Da dies aber in manchen Regionen nicht gewährleistet werden konnte, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die EQ-5D-VAS wurde erst ab Protokollamendment 6 einbezogen und den Zentren in den USA am 21.12.2020, den Zentren in Mexiko am 16.04.2021 zur Verfügung gestellt. Aufgrund dieser späteren Aufnahme des EQ-5D in die Studie stand die Messung den Probanden, die vor diesen Terminen für die Studie rekrutiert wurden, nicht zur Verfügung. Die EQ-5D-VAS wurde am rumänischen Standort nie eingesetzt, da der Standort vor der Genehmigung der endgültigen Version geschlossen wurde. Um adäquate Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS zu berechnen, wurde die gestaffelte Freigabe berücksichtigt. Für den Nenner wurden jeweils nur Patient:innen einbezogen, deren Randomisierungsdatum am oder nach dem Datum der Einführung der EQ-5D-VAS an dem jeweiligen Standort lag.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde gemäß des ITT-Prinzips adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der regional limitierten Verfügbarkeit des Fragebogens wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

---

**Endpunkte:**

- **Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit**
- **Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten**

**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. Die Zensierung war angemessen.

---

**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. Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan definiert. Da das Item jedoch etabliert ist, wird nicht von einer ergebnisorientierten Berichterstattung ausgegangen.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Fragebogen konnte nur verwendet werden, wenn dieser an dem jeweiligen Studienstandort verfügbar war. Da dies aber in manchen Regionen nicht gewährleistet werden konnte, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Der Fragebogen wurde den Zentren in den USA frühestens am 25.11.2020, den Zentren in Mexiko am 16.04.2021 zur Verfügung gestellt. Aufgrund dieser späteren Aufnahme des Fragebogens in die Studie stand die Messung den Probanden, die vor diesen Terminen für die Studie rekrutiert wurden, nicht zur Verfügung. Der Fragebogen wurde am rumänischen Standort nie eingesetzt, da der Standort vor der Genehmigung der endgültigen Version geschlossen wurde. Um adäquate Rücklaufquoten für den Fragebogen zu berechnen, wurde die gestaffelte Freigabe berücksichtigt. Für den Nenner wurden jeweils nur Patient:innen einbezogen, deren Randomisierungsdatum am oder nach dem Datum der Einführung des Fragebogens an dem jeweiligen Standort lag.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde gemäß des ITT-Prinzips adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der regional limitierten Verfügbarkeit des Fragebogens und der niedrigen Rücklaufquoten wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

---

**Endpunkte: Verträglichkeit****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:

---

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     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 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.