Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotrovimab (Xevudy)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.05.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **17**
Abkürzungsverzeichnis **20**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **24**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 25
4.2 Methodik 41
4.2.1 Fragestellung 41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 43
4.2.3 Informationsbeschaffung 45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 52
4.2.5.3 Meta-Analysen 61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 89
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 90
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT 93
4.3.1.3.1.2 COVID-19 Progression – RCT 97

4.3.1.3.1.3 Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 – RCT ... 106
4.3.1.3.1.4 Endpunkte zu Hospitalisierung – RCT ... 110
4.3.1.3.1.5 Endpunkte zu SARS-CoV-2 Viruslast – RCT ... 122
4.3.1.3.1.6 Endpunkte zu FLU-PRO Plus – RCT ... 130
4.3.1.3.1.7 Endpunkte zu SF-12 Hybrid – RCT ... 168
4.3.1.3.1.8 Endpunkte zu WPAI – RCT ... 202
4.3.1.3.1.9 Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen – RCT ... 220
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 265
4.3.1.3.2.1 A priori geplante Subgruppenanalysen ... 268
4.3.1.3.2.2 Posthoc durchgeführte Subgruppenanalysen ... 302
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 367
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 367
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 367
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 367
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 368
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 368
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 368
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 371
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 371
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 371
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 371
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 372
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 373
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 373
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 374
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 374
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 375
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 375
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 375
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 376
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 376
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 377
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 377
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 377
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 377
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 378
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 392
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 393
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 393
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 393

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 393
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 394
4.6 Referenzliste 395
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 398
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 402
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 404
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 405
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 409
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 423
Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen und Abbildungen 445

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen 28
Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte 42
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 43
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population 79
Tabelle 4-12: Zusammenfassung der Charakteristika der Erkrankung zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population 81
Tabelle 4-13 : Zusammenfassung der Dauer der Nachverfolgung und nach Mortalitätsstatus - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population 83
Tabelle 4-14: Übersicht der Stratifikationsfaktoren - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population 85
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität 93
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod jedweder Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-20: Operationalisierung von COVID-19 Progression 97
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COVID-19 Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-22: Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-23: Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-24: Patienten mit Hospitalisierung >24 Stunden bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-25: Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-26: Patienten mit Besuch einer Notaufnahme bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 106

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT 107

Tabelle 4-29: Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... 107

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Hospitalisierung 110

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 111

Tabelle 4-32: Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Dauer (Tage) der Hospitalisierung beliebiger Dauer bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 113

Tabelle 4-34: Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-35: Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-36: Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-37: Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-38: Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-39: Operationalisierung von SARS-CoV-2 Viruslast..... 122

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SARS-CoV-2 Viruslast in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 123

Tabelle 4-41: Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-42: Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126

Tabelle 4-43: Veränderung SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 ... 127

Tabelle 4-44: Operationalisierung von FLU-PRO Plus ... 130

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FLU-PRO Plus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 131

Tabelle 4-46: Status der FLU-PRO Plus Fragebögen (Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 131

Tabelle 4-47: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 133

Tabelle 4-48: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Nase), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 134

Tabelle 4-49: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Rachen), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 135

Tabelle 4-50: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Augen), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 136

Tabelle 4-51: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Brustkorb/Atmung), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 137

Tabelle 4-52: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gastrointestinal), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 138

Tabelle 4-53: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Körper/Systemisch), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 140

Tabelle 4-54: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Sinne), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 141

Tabelle 4-55: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 142

Tabelle 4-56: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Nase), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144

Tabelle 4-57: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Rachen), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 146

Tabelle 4-58: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Augen), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 148

Tabelle 4-59: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Brustkorb/Atmung), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 150

Tabelle 4-60: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gastrointestinal), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 152

Tabelle 4-61: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Körper/Systemisch), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 154

Tabelle 4-62: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Sinne), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 156

Tabelle 4-63: Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung, unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 158

Tabelle 4-64: Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 161

Tabelle 4-65: Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162

Tabelle 4-66: Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 163

Tabelle 4-67: Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164

Tabelle 4-68: Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 165

Tabelle 4-69: Operationalisierung von SF-12 Hybrid ... 168

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-12 Hybrid in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 169

Tabelle 4-71: Veränderung des SF-12 Hybrid PCS an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 170

Tabelle 4-72: Veränderung des SF-12 Hybrid MCS an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 172

Tabelle 4-73: Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 174

Tabelle 4-74: Veränderung des SF-12 Hybrid PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 ... 176

Tabelle 4-75: Veränderung des SF-12 Hybrid MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 ... 178

Tabelle 4-76: Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 ... 180

Tabelle 4-77: Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183
Tabelle 4-78: Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-79: Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185
Tabelle 4-80: Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-81: Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 187
Tabelle 4-82: Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 188
Tabelle 4-83: Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 189
Tabelle 4-84: Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 190
Tabelle 4-85: Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-86: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192
Tabelle 4-87: Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-88: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 4-89: Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 196
Tabelle 4-90: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 197
Tabelle 4-91: Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 199
Tabelle 4-92: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 200
Tabelle 4-93: Operationalisierung von WPAI 202
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203
Tabelle 4-95: Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204
Tabelle 4-96: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-97: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208

Tabelle 4-98: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210

Tabelle 4-99: Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 212

Tabelle 4-100: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 214

Tabelle 4-101: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 216

Tabelle 4-102: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24 218

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 220

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222

Tabelle 4-105: Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Tabelle 4-106: Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Tabelle 4-107: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226

Tabelle 4-108: Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227

Tabelle 4-109: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Tabelle 4-110: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 230

Tabelle 4-111: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231

Tabelle 4-112: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232

Tabelle 4-113: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233

Tabelle 4-114: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234

Tabelle 4-115: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235

Tabelle 4-116: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236

Tabelle 4-117: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237

Tabelle 4-118: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238

Tabelle 4-119: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Tabelle 4-120: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240

Tabelle 4-121: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241

Tabelle 4-122: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Tabelle 4-123: Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244

Tabelle 4-124: Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245

Tabelle 4-125: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246

Tabelle 4-126: Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248

Tabelle 4-127: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Tabelle 4-128: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Tabelle 4-129: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Tabelle 4-130: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-131: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254

Tabelle 4-132: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Tabelle 4-133: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Tabelle 4-134: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257

Tabelle 4-135: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Tabelle 4-136: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Tabelle 4-137: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Tabelle 4-138: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261

Tabelle 4-139: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262

Tabelle 4-140: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264

Tabelle 4-142 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 267

Tabelle 4-143: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269

Tabelle 4-144: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 274

Tabelle 4-145: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Tabelle 4-146: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast an Tag 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 286

Tabelle 4-147: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289

Tabelle 4-148: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 292

Tabelle 4-149: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung, unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 294

Tabelle 4-150: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298

Tabelle 4-151: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 303

Tabelle 4-152: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Notaufnahme oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 304

Tabelle 4-153: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 305

Tabelle 4-154: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit Hospitalisierung aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 306

Tabelle 4-155: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Dauer der Hospitalisierung bis Tag 90 307

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 307

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 309

Tabelle 4-158: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Dauer auf der Intensivstation bis Tag 90 312

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 313

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 315

Tabelle 4-161: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Dauer am Beatmungsgerät bis Tag 90 318

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 319

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 321

Tabelle 4-164: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 8 325

Tabelle 4-165: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 326

Tabelle 4-166: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung der SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 8 327

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Veränderung der SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 8 327

Tabelle 4-168: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung mit dem FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 21 ... 330

Tabelle 4-169: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 21 ... 331

Tabelle 4-170: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 21 ... 332

Tabelle 4-171: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des SF-12 Hybrid aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 ... 333

Tabelle 4-172: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der SF-12 Hybrid Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 ... 334

Tabelle 4-173: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung WPAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 ... 335

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Baseline Viruslast“ für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 ... 336

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Anzahl Risikofaktoren“ für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29 ... 338

Tabelle 4-176: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 340

Tabelle 4-177: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 341

Tabelle 4-178: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 342

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 343

Tabelle 4-180: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 345

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 (Auswertung Tag 29) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 346

Tabelle 4-182: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 347

Tabelle 4-183: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 348

Tabelle 4-184: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 349

Tabelle 4-185: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 350

Tabelle 4-186: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 351

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) nach SOC und PT – COVID-19 Pneumonie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 352

Tabelle 4-188: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 353

Tabelle 4-189: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 354

Tabelle 4-190: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 355

Tabelle 4-191: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 356

Tabelle 4-192: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 357

Tabelle 4-193: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 358

Tabelle 4-194: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 359

Tabelle 4-195: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 360

Tabelle 4-196: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 361

Tabelle 4-197: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 362

Tabelle 4-198: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT – COVID-19 Pneumonie – (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 363

Tabelle 4-199: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 365

Tabelle 4-200: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 366

Tabelle 4-201: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien ... 367

Tabelle 4-202: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 368

Tabelle 4-203: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 369

Tabelle 4-204: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 369

Tabelle 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 370

Tabelle 4-206: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 370

Tabelle 4-207: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 372

Tabelle 4-208: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 373

Tabelle 4-209: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 373

Tabelle 4-210: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 374

Tabelle 4-211: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 376

Tabelle 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 376

Tabelle 4-213: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ... 379

Tabelle 4-214: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 393

Tabelle 4-215: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT ... 399

Tabelle 4-216: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT 399

Tabelle 4-217: Bibliographische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT... 400
Tabelle 4-218: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT 402
Tabelle 4-219: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach RCT 403
Tabelle 4-220: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach RCT. 403
Tabelle 4-221: (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche - RCT..... 404
Tabelle 4-222: Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Registersuche - RCT 405
Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 214367 (COMET-ICE) 410
Tabelle 4-224 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 214367 (COMET-ICE) 424

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Abbildung 4-2: Zeit bis zur Gesamtmortalität bis Tag29, Tag 60 und Tag 90 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [24]GSK, 2021, Abbildung 2.101) 96

Abbildung 4-3: Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test bis Tag 29 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 2.19) 126

Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)... 144

Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Nase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)..... 146

Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Rachen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)..... 148

Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Augen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)..... 150

Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Brustkorb/Atmung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)..... 152

Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Gastrointestinal) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)..... 154

Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Körper/Systemisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)..... 156

Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Sinne) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)..... 158

Abbildung 4-12: Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung mit dem FLU-PRO Plus bis Tag 21aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 4.4)..... 160

Abbildung 4-13: Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus Gesamtscore an Tag 29 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.3)..... 165

Abbildung 4-14: Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus bis Woche 12 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.3) 166

Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für Veränderung des SF-12 Hybrid PCS von Tag 29 und Tag 15 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 4.9)..... 172

Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für Veränderung des SF-12 Hybrid MCS von Tag 29 und Tag 15 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 4.9)..... 174

Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex von Tag 29 und Tag 15 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 4.9) 176

Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SF-12 Hybrid PCS von Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel: (Quelle:[23]GSK, 2021, Abbildung 34.9) 178

Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex von Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.9) 182

Abbildung 4-20 Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS und PCS (G-BA Ansatz) Ansprechen bis Tag 29 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.6). 193

Abbildung 4-21: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS und PCS (QM Ansatz) Ansprechen bis Tag 29 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.7)..... 196

Abbildung 4-22: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS und PCS (G-BA Ansatz) Ansprechen zu Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.6) 198

Abbildung 4-23: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS und PCS (QM Ansatz) Ansprechen zu Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.7). 201

Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Tag 29 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 6) 205

Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Tag 29 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 6) 207

Abbildung 4-26: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Tag 29 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle:[16]GSK, 2021, Abbildung 6) 209

Abbildung 4-27: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Tag 29 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 4.7) 211

Abbildung 4-28: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.8) 213

Abbildung 4-29: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.8) 215

Abbildung 4-30: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.8) 217

Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.8)..... 219

Abbildung 4-32: Flow-Chart Patientenfluss der Studie 214367 (COMET-ICE)..... 422

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACM	All-Cause-Mortality
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AESI	Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ARD	Absolute Risikodifferenz
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAIDS	Devision of AIDS
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Informatiohn
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
eCRF	electronic Case Report Form
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FLU-PRO	Influenza Patient-Reported Outcome Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSK	GlaxoSmithKline

h	Hour (Stunde)
HR	Hazard Ratio
HUI	Health Utility Index
ICC	Intraklass-Korrelationskoeffizienten, Reproduzierbarkeit über 2 Tage
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
i.m. / IM	Intramuskulär
IQR	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen
ITT	Intention to treat
i.v. / IV	Intravenös
IWRS	Interactive Web Response System
JSRT	Joint Safety Review Team
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LLD	Lower Limit of Detection (unterhalb der Nachweisegrenze)
LLQ	Lower Limit of Quantification (unterhalb der Quantifizierungsgrenze)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Squares
mAK	Monoklonaler Antikörper
MAR	Missing at Random
Max	Maximum
MCS	Mental Component Summary
MD	Mittelwertsdifferenz
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligram
MI	Multiple Imputation

MID	Minimal Important Difference (Minimaler wichtiger Unterschied)
Min	Minimum
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Number (Anzahl)
N	Total Number (Gesamtanzahl)
NBB	Nicht berechenbar
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PCS	Physical Component Summary
PGA	Global Patient Assessment (globale Patientenbewertung)
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QM	Quality Metric
qRT-PCR	Quantitative Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAF	Safety
SARS-CoV	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-12	Short Form-12 (Fragebogen zur Lebensqualität)
SF-36	Short Form-36 (Fragebogen zur Lebensqualität)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)

SOC	System Organ Class nach MedDRA
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
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von besonderem Interesse
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
VIR	Virologie-Population
VOC	Variant of Concern (besorgniserregende Variante)
VOI	Variant of Interest (unter Beobachtung stehenden Varianten)
vs	versus
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment (Arbeitsproduktivität und Aktivitäts-Beeinträchtigung)
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.

Der medizinische Zusatznutzen von Sotrovimab bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, wird im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-II/III-Studie 214367 (COMET-ICE) der Evidenzstufe Ib gezeigt. Die vom G-BA festgelegte ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ wird aus Sicht von GSK in dieser großen und methodisch hochwertigen Studie adäquat umgesetzt, da die eingeschlossenen Patienten[1] sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm zusätzlich mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen des Therapiestandards, sofern angezeigt, behandelt werden konnten. Dazu zählten unter anderem systemische Antiinfektiva, Remdesivir oder Rekonvaleszentenplasma. Die Behandlung konnte auch während der Studie, in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung und der Symptome, patientenindividuell angepasst werden.

Die Studie 214367 (COMET-ICE) untersuchte patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen an insgesamt 1057 Patienten, die gleichmäßig in einen der beiden Studienarme (Sotrovimab bzw. Kontrolle) randomisiert wurden. Bei zahlreichen Endpunkten aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p<0.05$) zugunsten von Sotrovimab – auf diese wird im Folgenden detailliert eingegangen.

Es konnten zahlreiche positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte von Sotrovimab auf folgende patientenrelevante Morbiditäts-Endpunkte gezeigt werden: „Progression von COVID-19“, „Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19“, „Hospitalisierung“. Auch für den Endpunkt „Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast zu Baseline an Tag 8“ lag ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sotrovimab vor. Weiterhin wurden zum Teil erhebliche positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachtet - gemessen sowohl mit einem generischen Fragebogen (SF-12 Hybrid) als auch mit einem krankheitsspezifischen Fragebogen (FLU-PRO Plus). Schließlich zeigte sich auch ein sehr gutes Sicherheitsprofil von Sotrovimab. Die Endpunkt-Kategorie „Unerwünschte Ereignisse“ zeigt einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT. Bei Nicht-Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit COVID-19 stehen, bleibt ein Sicherheitsprofil von Sotrovimab auf Placebo-Niveau bestehen. All diese patientenrelevanten Endpunkte haben wichtige positive Implikationen für die Reduktion der patientenindividuellen Krankheitslast und das gesamte Gesundheitssystem.

[1] Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Aus Sicht von GSK ergibt sich aus den beobachteten signifikanten und medizinisch relevanten Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** von Sotrovimab gegenüber der ZVT.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Sotrovimab für die laut Fachinformation betroffene Patientengruppe (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben), bezüglich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur ZVT darzustellen und zu bewerten.

Die Festlegung der ZVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 02.12.2020 und lautet: Therapie nach Maßgabe des Arztes ([1]G-BA, 2020).

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Sotrovimab gegenüber der ZVT in der o.g. Indikation legt GSK die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie 214367 (COMET-ICE) vor.

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Sotrovimab im Vergleich zur ZVT bildet die Studie 214367 (COMET-ICE). Dabei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-II/III-Studie zum Vergleich von Sotrovimab mit Placebo bei Erwachsenen mit leichten bis mittelschweren COVID-19 Symptomen im Frühstadium der Erkrankung und hohem Risiko für ein Fortschreiten von COVID-19.

In die 24-wöchige Studie 214367 (COMET-ICE) wurden erwachsene Patienten (≥18 Jahre alt) mit einem hohen Risiko für das Fortschreiten von COVID-19 eingeschlossen. Dazu wurde das Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien herangezogen, die zu Studienbeginn als Risikofaktoren angesehen wurden: Diabetes mellitus (medikamentenpflichtig), Adipositas (BMI >30 kg/m^2), chronische Nierenerkrankung (d. h. eGFR <60 nach MDRD), kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder höher), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronische Bronchitis, chronische obstruktive Lungenerkrankung, oder Emphysem mit Dyspnoe bei körperlicher Anstrengung in der Anamnese) und mittelschweres bis schweres Asthma (der Patient benötigt ein inhalatives Steroid zur Symptomkontrolle oder dem Patienten wurde im letzten Jahr eine orale Steroidbehandlung verordnet).

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien als die Studie 214367 (COMET-ICE) zur Untersuchung des Zusatznutzens von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die zu berücksichtigende Studie zur Untersuchung des Zusatznutzens von Sotrovimab sind in der Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Abschnitt 4.2.2 aufgeführt.

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studie erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden dem Studienbericht und Studienprotokoll entnommen (siehe Anhang 4-E).

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurde mit der Studie 214367 (COMET-ICE) eine RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Diese Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch in Hinblick auf das Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und ihrer Endpunkte.

Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend auf Studienebene und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgt den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Die herangezogene Studie erfasst patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen. Die Studiendauer der ausgewählten Studie betrug 24 Wochen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studie ist aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse als hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens geeignet. Die verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtmortalität		
Gesamtmortalität bis Tag 90	HR: 0.00 (0.00, ∞), p=0.995	-
Morbidität		
COVID-19 Progression		
Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod bis Tag 29	RR: 0.38 (0.20, 0.70), p=0.003	erheblich
Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod bis Tag 29	RR: 0.46 (0.27, 0.76), p=0.003	erheblich
Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19		
Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 bis Tag 29	RR: 0.41 (0.23, 0.76), p=0.005	erheblich
Hospitalisierung		
Hospitalisierung bis Tag 29		
Hospitalisierung aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19	RR: 0.80 (0.38, 1.70), p=0.563	-
Dauer (Tage) der Hospitalisierung	MD: -0.5 (-0.7, -0.2), p<0.001 Hedges' g: -0.2 (-0.3, -0.1)	gering
Dauer (Tage) auf der Intensivstation	MD: -0.3 (-0.5, -0.1), p=0.004 Hedges' g: -0.2 (-0.3, -0.1)	gering
Dauer (Tage) am Beatmungsgerät	MD: -0.2 (-0.3, 0.0), p=0.021 Hedges' g: -0.1 (-0.3, 0.0)	gering
Hospitalisierung bis Tag 90		
Dauer (Tage) der Hospitalisierung	MD: -0.9 (-1.6, -0.2), p=0.013 Hedges' g: -0.2 (-0.3, 0.0)	gering
Dauer (Tage) auf der Intensivstation	MD: -0.8 (-1.4, -0.2), p=0.013 Hedges' g: -0.2 (-0.3, -0.0)	gering

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Dauer (Tage) am Beatmungsgerät	MD: -0.7 (-1.3, -0.1), p=0.025 Hedges‘ g: -0.1 (-0.3, 0.0)	gering
SARS-CoV-2 Viruslast		
SARS-CoV-2 Viruslast bis Tag 8		
Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast zu Baseline	MD: -0.255 (-0.420, -0.090), p=0.003 Hedges‘ g: -0.240 (-0.395, -0.084)	gering
Veränderung SARS-CoV-2 Viruslast im Blut	MD: -0.046 (-0.080, -0.012), p=0.009 Hedges‘ g: -0.848 (-1.480, -0.216)	beträchtlich
SARS-CoV-2 Viruslast bis Tag 29		
Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast zu Baseline	MD: -0.019 (-0.076, 0.038), p=0.520	-
Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test	HR: 0.96 (0.81, 1.14), p=0.640	-
Lebensqualität		
FLU-PRO Plus		
FLU-PRO Plus bis Tag 21		
Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore	MD: -3.09 (-4.05, -2.12), p<0.001 Hedges‘ g: -0.47 (-0.62, -0.32)	erheblich
Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore	MD: -0.07 (-0.13, -0.02), p=0.010 Hedges‘ g: -0.19 (-0.34, -0.05)	gering
Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus	HR: 0.74 (0.61, 0.90), p=0.003	beträchtlich
Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus	RR: 0.83 (0.71, 0.97), p=0.020	gering

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
FLU-PRO Plus an Tag 29		
FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder	RR: 0.98 (0.84, 1.15), p=0.830	-
Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus	HR: 0.82 (0.70, 0.97), p=0.018	gering
FLU-PRO Plus in Woche 12		
FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder	RR: 1.11 (0.94, 1.30), p=0.211	-
Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus	HR: 0.74 (0.64, 0.87), p<0.001	beträchtlich
SF-12 Hybrid		
Veränderung des SF-12 Hybrid zu Baseline an Tag 29		
Veränderung des SF-12 Hybrid PCS	MD: -0.14 (-1.45, 1.18), p=0.839	-
Veränderung des SF-12 Hybrid MCS	MD: 2.22 (0.51, 3.93), p=0.011 Hedges‘ g: 0.25 (0.06, 0.44)	gering
Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex	MD: 0.04 (0.01, 0.06), p=0.008 Hedges‘ g: 0.26 (0.07, 0.45)	gering
Veränderung des SF-12 Hybrid zu Baseline in Woche 24		
Veränderung des SF-12 Hybrid PCS	MD: 0.09 (-1.27, 1.44), p=0.902	-
Veränderung des SF-12 Hybrid MCS	MD: -0.06 (-1.65, 1.53), p=0.943	-
Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex	MD: 0.01 (-0.01, 0.04), p=0.336	-
SF-12 Hybrid Responder an Tag 29		
SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 0.86 (0.66, 1.13), p=0.281	-
SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz)	RR: 0.90 (0.71, 1.14), p=0.396	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 0.82 (0.64, 1.05), p=0.117	-

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz)	RR: 0.89 (0.71, 1.11), p=0.297	-
SF-12 Hybrid Responder zu Woche 24		
SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 1.08 (0.81, 1.45), p=0.610	-
SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz)	RR: 1.13 (0.86, 1.47), p=0.378	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 1.08 (0.81, 1.45), p=0.610	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz)	RR: 1.06 (0.83, 1.36), p=0.649	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid Ansprechen zu Tag 29		
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.67 (0.51, 0.88), p=0.004	beträchtlich
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 0.72 (0.57, 0.91), p=0.007	gering
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.83 (0.65, 1.06), p=0.139	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 0.87 (0.69, 1.09), p=0.216	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid Ansprechen zu Woche 24		
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.83 (0.69, 1.02), p=0.071	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 0.80 (0.67, 0.96), p=0.015	gering
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.94 (0.78, 1.14), p=0.554	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 1.03 (0.86, 1.22), p=0.763	-

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
WPAI		
WPAI an Tag 29		
Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)	MD: -0.19 (-10.53, 10.14), p=0.971	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)	MD: 0.96 (-11.54, 13.47), p=0.877	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)	MD: 3.48 (-11.89, 18.85), p=0.649	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)	MD: -2.40 (-9.28, 4.48), p=0.493	-
WPAI zu Woche 24		
Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)	MD: 2.41 (-2.27, 7.09), p=0.311	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)	MD: 2.00 (-8.48, 12.48), p=0.704	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)	MD: 6.67 (-5.46, 18.81), p=0.276	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)	MD: 5.55 (-0.76, 11.87), p=0.085	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29*) (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0.93 (0.74, 1.17), p=0.555	-
Unerwünschte Ereignisse SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.37 (0.21, 0.66), p<0.001	erheblich

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse PT: COVID-19 Pneumonie	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.001	erheblich
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3	RR: 0.39 (0.22, 0.69), p=0.001	erheblich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.16 (0.06, 0.46), p<0.001	erheblich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.14 (0.04, 0.48), p<0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.35 (0.18, 0.68), p=0.002	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.38 (0.19, 0.76), p=0.005	erheblich
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.001	erheblich
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.17 (0.05, 0.57), p=0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=4 (0.8%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=4 (0.8%)	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit	RR: 1.01 (0.33, 3.10), p>0.999	-

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) (Safety-Population) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1.10 (0.86, 1.39), p=0.488	-
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3	RR: 0.62 (0.32, 1.23), p=0.222	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.60 (0.27, 1.37), p=0.302	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.65 (0.28, 1.48), p=0.400	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=2 (0.4%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=2 (0.4%)	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0.96 (0.78, 1.17), p=0.674	-
UEs nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.44 (0.27, 0.72), p=0.002	erheblich
Unerwünschte Ereignisse PT: COVID-19 Pneumonie	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.001	erheblich
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3	RR: 0.49 (0.30, 0.81), p=0.006	beträchtlich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.20 (0.08, 0.52), p<0.001	erheblich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.14 (0.04, 0.48), p<0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.32 (0.16, 0.62), p<0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.36 (0.18, 0.70), p=0.003	erheblich

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.002	erheblich
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.17 (0.05, 0.57), p=0.002	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=5 (1.0%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=5 (1.0%)	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit	RR: 1.17 (0.40, 3.47), p=0.789	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) (Safety-Population) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1.06 (0.86, 1.32), p=0.612	-
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3	RR: 0.75 (0.43, 1.31), p=0.381	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.50 (0.23, 1.11), p=0.118	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.57 (0.25, 1.27), p=0.224	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=3 (0.6%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=3 (0.6%)	-

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
* Die „Auswertung Tag 29“ umfasst alle unerwünschten Ereignisse die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (27 April 2021) für diese Analyse in der Studiendatenbank eingetragen waren AUC: Area under the curve; DAIDS: Division of AIDS criteria; FLU-PRO: Influenza Patient-Reported Outcome Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertsdifferenz; NBB: Nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SF-12: Short Form-12; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: Unerwünschte Ereignisse; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment SF-12 Hybrid Responder werden auf zwei Arten definiert: a) G-BA-Ansatz: Patienten mit einer Veränderung gegenüber Baseline von ≥8.7 (für PCS) bzw. ≥9.9 (für MCS), die 15% der empirischen, normbasierten Skalenspannweiten entsprechen. b) QM Ansatz: Patienten mit einer Veränderung gegenüber Baseline von ≥6.0 (für PCS) bzw. ≥7.0 (für MCS).		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Sotrovimab bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, wird im Vergleich zur ZVT in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-II/III-Studie 214367 (COMET-ICE) der Evidenzstufe Ib gezeigt. Die vom G-BA festgelegte ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ wird aus Sicht von GSK in dieser großen und methodisch hochwertigen Studie adäquat umgesetzt, da die eingeschlossenen Patienten sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm zusätzlich mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen des Therapiestandards, sofern angezeigt, behandelt werden konnten. Dazu zählten unter anderem systemische Antiinfektiva, Remdesivir, Rekonvaleszentenplasma oder zusätzliche Sauerstoffgabe. Die Behandlung konnte auch während der Studie individuell, in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung und der Symptome, auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden.

Die Studie 214367 (COMET-ICE) untersuchte patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen an insgesamt 1057 Patienten, die gleichmäßig zu einem der beiden Studienarme (Sotrovimab bzw. Kontrolle) randomisiert wurden. Bei zahlreichen Endpunkten aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p<0.05$) zugunsten von Sotrovimab – auf diese wird im Folgenden detailliert eingegangen. Falls nicht anderes erwähnt, sind im Folgenden die entsprechenden Ergebnisse der Auswertung zu Tag 29 dargestellt.

Morbidität

Durch Sotrovimab konnte die Rate schwerer oder kritischer Verläufe von COVID-19 eindrücklich reduziert werden: von 5% in der Kontrollgruppe auf 1% in der Sotrovimab-Gruppe (Relatives Risiko (RR): 0.41 95% Konfidenzintervall (KI): (0.23, 0.76), p=0.005). Dieser Endpunkt umfasste Patienten, die zusätzlichen Sauerstoffbedarf aufwiesen und beinhaltete abhängig vom Schweregrad Sauerstoffsupplementierung über eine Nasenkanüle, eine Gesichtsmaske, ein High-Flow-Sauerstoffgerät oder eine nicht-invasive Beatmung (schwere Verläufe), invasive mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) (kritische Verläufe). Diese schweren bzw. kritischen Verläufe stellen nicht nur eine hohe Belastung für das Gesundheitssystem dar, sondern sind auch für den Patienten mit erheblichen Gefahren verbunden. Hierzu zählen unter anderem Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion, Flüssigkeitsretention, Zunahme des intrakraniellen Drucks, Schädigung des Lungengewebes oder nosokomiale Pneumonien. Je nach Maßnahme sind auch psychische Aspekte zu berücksichtigen, die durch Abhängigkeit und Störung der Kommunikation und eingeschränkte Funktionalität entstehen. Hierzu zählen neben Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus auch Angst oder Depression. ([2]Larsen, 2016)

Darüber hinaus wurde die Progressionsrate von COVID-19 sehr deutlich reduziert. Weitere Aspekte, die dem Bereich Krankheitsprogression zugeordnet werden können, wurden im Vorfeld der Studie durch die folgenden 3 kritischen Ereignisse präspezifiziert: Besuch einer Notaufnahme, Hospitalisierung (>24 Stunden), Tod. Bei unterschiedlichen Operationalisierungen dieser Ereignisse zeigte sich ein konsistentes Bild zugunsten von Sotrovimab: Das Risiko für die kritischen Ereignisse wurde jeweils mindestens halbiert. So wurde bei der mindestens 24-stündigen Hospitalisierung die Rate von 5% auf 1% gesenkt (RR=0.37 (0.20,0.70), p=0.002). Zur Einordnung der Relevanz dieser Ergebnisse sei auf eine multizentrische Studie verwiesen, bei der die Folgen COVID-19 bedingter Hospitalisierung untersucht wurde. Am häufigsten traten respiratorische, systemische, neurologische, psychische oder infektiöse Folgen auf ([3]Romero-Duarte, et al., 2021). Zusätzlich wurde in der COMET-ICE-Studie bei den hospitalisierten Patienten die Dauer der Hospitalisierung von durchschnittlich 10.0 Tagen in der Kontrollgruppe um mehr als 2 Tage auf 7.7 Tage unter Sotrovimab deutlich reduziert. Des Weiteren wurde die Rate der Patienten, die eine Notaufnahme aufsuchen mussten, von 1.89% auf 1.13% reduziert (RR=0.67, (0.34, 1.30), p=0.235). Schließlich wurden bis zu Tag 90 vier Todesfälle in der Kontrollgruppe beobachtet, während in der Sotrovimab-Gruppe kein Todesfall auftrat.

Dieses positive Bild setzte sich bei weiteren Morbiditäts-Endpunkten zur Dauer der therapeutischen Maßnahmen im Zusammenhang mit der Krankheitsprogression fort: Insgesamt 9 Patienten in der Kontrollgruppe wurden im Mittel 15.8 Tage (Details siehe Tabelle 4-34) auf der Intensivstation behandelt, während kein mit Sotrovimab behandelter Patient intensivmedizinisch versorgt werden musste. Die Relevanz dieses Aspekts für den einzelnen Patienten unterstreicht eine französische Studie, die aufgrund von COVID-19 intensivpflichtig gewordene Patienten 3 Monate nach Entlassung untersuchte. Nur gut 6% der Patienten wurden als vollständig genesen eingestuft während über 80% der Patienten noch nicht zu ihrer normalen Alltagsaktivität zurückkehren konnten. Hierbei waren die häufigsten Auffälligkeiten (in

absteigender Reihenfolge): Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigungen sowie physische und psychische Störungen ([4]Rousseau, et al., 2021). Eine mechanische Beatmung oder eine extrakorporalen Membranoxygenierung war für 4 bzw. 0 Patienten der Kontroll- bzw. Sotrovimab-Gruppe notwendig. Die mittlere Dauer der Beatmung betrug 16.3 Tage (Details siehe Tabelle 4-35) bei den 4 Kontrollpatienten.

Insgesamt zeigte sich bei allen untersuchten Morbiditäts-Endpunkten ein konsistentes Bild über zahlreiche präspezifizierte Operationalisierungen hinweg, so dass die Ergebnisse als sehr robust eingeschätzt werden können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich sowohl im generischen Fragebogen (SF-12 Hybrid) als auch im krankheitsspezifischen Fragebogen (FLU-PRO Plus) positive, signifikante und relevante Effekte zugunsten von Sotrovimab.

So wurde beim SF-12 Hybrid Summenwert für die physische Gesundheit (PCS) die Zeit bis zum Ansprechen signifikant verkürzt – sowohl bei der Verwendung eines Response-Schwellenwertes auf Basis der 15%-Regel des IQWiG (Hazard Ratio (HR): 0.67 (0.51, 0.88), p=0.004) als auch bei dem wissenschaftlich etablierten Schwellenwert für diesen Summenwert (HR: 0.72 (0.57, 0.91), p=0.007). Beim Summenwert für die psychische Gesundheit (MCS) kam es zu einer signifikanten Veränderung von Baseline zu Tag 29 (Hedges‘ g (95% KI) 0.25 (0.06, 0.44), p=0.011).

Der FLU-PRO (Influenza Patient-Reported Outcome Questionnaire) ist ein valider, reliabler Fragebogen zur Evaluation der Symptomschwere von Influenza und Influenza-artigen Erkrankungen ([5]Powers III, et al., 2018). Zur Anwendung bei COVID-19 wird die Erfassung von Symptomen im Bereich von Nase, Rachen, Augen, Thorax/Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt und Gesamtkörper (systemisch) um Veränderungen im Geruchs- und Geschmacksempfinden ergänzt. Diese adaptierte Version wird als FLU-PRO Plus bezeichnet ([6]Richard, et al., 2021) und wurde in der Studie 214367 (COMET-ICE) eingesetzt. Betrachtet man die häufigsten Symptome einer Infektion mit COVID-19 (Husten, Fieber, Schnupfen, Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns) ([7]RKI, 2021) werden diese durch die Fragen des FLU-PRO Plus umfassend abgedeckt, so dass dieser als geeignetes Instrument zu bewerten ist. Zur Durchführung geben die Patienten das Vorhandensein und den Schweregrad von COVID-19 Symptomen selbst an. Bei diesem krankheitsspezifischen Fragebogen zeigten sich für den Gesamtscore signifikante Effekte zugunsten von Sotrovimab bei den folgenden Endpunkten: Zeit bis zum Ansprechen (Effekt in Tagen: 15 vs 10 Tage (Median), HR: 0.82 (0.70, 0.97), p=0.018), Anhaltende (>48 Stunden) Symptomlinderung bis Tag 21 (34% in der Kontrollgruppe vs. 41% unter Sotrovimab), Zeit bis zur anhaltenden Symptomlinderung, (16 vs 12 Tage (erstes Quartil) HR: 0.74 (0.61, 0.90), p=0.003), Veränderung von Baseline zu Tag 21 (gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore: Hedges‘ g: -0.47 (-0.62, -0.32), p<0.001; gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore: Hedges‘ g: -0.19 (-0.34, -0.05), p=0.010).

Somit zeigen sich auch bei unterschiedlichen Operationalisierungen von Endpunkten zur allgemeinen sowie zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität konsistente und relevanten Effekte zugunsten von Sotrovimab.

Unerwünschte Ereignisse (Woche 24)

Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag in der Kontrollgruppe bei 6.7%, während in der mit Sotrovimab behandelten Gruppe dieser Anteil bei 2.1% lag (RR: 0.32 (0.16, 0.62), p<0.001). Bei den nicht-tödlichen SUEs waren es 5.9% (Kontrolle) vs 2.1% (Sotrovimab) (RR: 0.36 (0.18, 0.70), p=0.003). Auch bei den schweren (DAIDS Grad ≥3) unerwünschten Ereignissen kam es zu einer signifikanten Reduktion von 8.6% (Kontrolle) auf 4.2% (Sotrovimab) (RR: 0.49 (0.30, 0.81), p=0.006). Da die unerwünschten Ereignisse auch COVID-19 bezogene Ereignisse umfassen konnten, wurden für die Gesamtraten zusätzliche UE-Analysen durchgeführt, bei denen diese COVID-19 Ereignisse unberücksichtigt blieben. Bei diesen Analysen zeigte sich weiterhin ein positiver Trend zugunsten von Sotrovimab sowohl bei den schwerwiegenden (RR: 0.50 (0.23, 1.11)) als auch bei schweren (RR: 0.75 (0.43, 1.31)) unerwünschten Ereignissen.

Zudem lag ein statistisch signifikanter Unterschied bei den UEs zur SOC „Infektionen und parasitären Erkrankungen“ vor – sowohl bei der Analyse aller UEs (9.1% vs. 4.0%, RR=0.44 (0.27, 0.72) p=0.002) als auch bei der Analyse ohne Berücksichtigung von COVID-19 bezogenen Ereignissen (6.3% vs. 3.3%; RR=0.52 (0.29, 0.92) p=0.029).

Insgesamt zeigt sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil von Sotrovimab. Die Endpunkt-Kategorie „Unerwünschte Ereignisse“ zeigt einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT. Bei Nicht-Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit COVID-19 stehen, bleibt ein Sicherheitsprofil von Sotrovimab auf Placebo-Niveau bestehen.

Die EMA hat für die Zulassung von Sotrovimab für Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit für Erwachsene aus der Studie 214367 (COMET-ICE) mittels Extrapolation auf die Jugendlichen übertragen.

Grund dafür ist, dass in der Studie 214367 (COMET-ICE) nur 6 von 1057 Patienten ≤18 Jahre alt waren. Dadurch konnte die Sicherheit und Wirksamkeit von Sotrovimab bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Mindestgewicht von 40 kg in der Studie 214367 (COMET-ICE) nicht umfassend untersucht werden. Auch von weiteren Studien, z. B. COMET-TAIL mit drei Jugendlichen und einer pädiatrischen Studie (COMET-PACE), liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten für Jugendliche vor.

Ein auf klinische Pharmakologie ausgerichteter Ansatz führte zur Festlegung der Dosierung von 500 mg IV Sotrovimab sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche. Auf Grundlage eines allometrischen Skalierungsansatzes, mit Skalierungskräften für Volumen und Clearance von 1.0 bzw. 0.75, der die Auswirkungen von altersbedingten Körpergewichtsveränderungen auf die Clearance berücksichtigt, wird erwartet, dass das empfohlene Dosierungsschema einer einzelnen 500 mg Infusionsdosis von Sotrovimab bei Patienten im Alter von 12 bis unter 18

Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, zu vergleichbaren Serumexpositionen von Sotrovimab führt, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden (67% Expositionsüberlappung). Da die Sotrovimab-Exposition bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 40 kg bis 48 kg geringfügig über der von Erwachsenen liegt, ist auch das Risiko einer Unterdosierung bei einer Dosis von 500 mg gering.

Darüber hinaus spricht das bisher bei Erwachsenen nachgewiesene Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil, der ungedeckte Bedarf bei Jugendlichen und die klinische Pharmakologie, die eine Dosierung bei Jugendlichen unterstützt, für den Einsatz von Sotrovimab bei jugendlichen Patienten (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg).

Die vorgeschlagene Extrapolation auf Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg steht im Einklang mit der Zulassung vergleichbarer Produkte (z.B. Casirivimab/Imdevimab und Regdanvimab).

Für erwachsene und jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, ergibt sich aus den beobachteten signifikanten und medizinisch relevanten Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** von Sotrovimab gegenüber der ZVT.

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.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Sotrovimab für die laut Fachinformation betroffene Patientengruppe (s.u.) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur ZVT darzustellen und zu bewerten.

Patientenpopulation:
Die für Sotrovimab (Monotherapie) in Europa zugelassene Patientenpopulation ist gemäß Fachinformation wie folgt definiert:

„Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.“ ([8]GSK, 2022)

Intervention:
Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Sotrovimab i.v. einmalig als Monotherapie ([8]GSK, 2022).

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 02.12.2020 folgende ZVT bestimmt ([1]G-BA, 2020):

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Als Therapie nach Maßgabe des Arztes wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der COVID-19 gewährleistet. Weitere Informationen zur ZVT sind in Modul 3.1 dargestellt.

Endpunkte

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von GSK für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant zu betrachten:

Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt
Mortalität
Tod jedweder Ursache
Morbidität
COVID-19 Progression
Entwicklung von schwerem und/oder kritischem respiratorischem COVID-19
Hospitalisierung
SARS-CoV-2 Viruslast
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
FLU-PRO Plus
SF-12 Hybrid
WPAI
Unerwünschte Ereignisse
UEs
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3
SUEs
Studienabbrüche aufgrund von UEs
UEs von besonderem Interesse
SUEs von besonderem Interesse

Studientyp

RCT

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: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien	
E1	**Patientenpopulation:** Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist. Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E2	**Intervention:** Monotherapie mit Sotrovimab 500 mg i.v. Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.
E3	**Vergleichstherapie:** • Therapie nach Maßgabe des Arztes Begründung: Entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT ([1]G-BA, 2020).

Einschlusskriterien	
E4	**Endpunkte:** Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll, nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA, auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	**Studientyp:** Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).
E6	**Studiendauer:** Beobachtungsdauer von mindestens 29 Tagen.
Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht).
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.
A3	Duplikat.
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllten.	

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.

Zur Substanz Sotrovimab wurde am 17.02.2022 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase durchgeführt.

Für die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Suchoberfläche Cochrane Library verwendet. Diese Suche nutzt, soweit vorhanden, Schlagwörter in Form von Medical Subject Headings (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Medline wurde die Suchoberfläche PubMed verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden Schlagwörter in Form von Medical Subject Headings (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Embase wurde die Suchoberfläche Elsevier Embase verwendet. Diese Suche nutzt sowohl Emtree Terms (Embase subject headings) als auch Freitextbegriffe.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A4 dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.02.2022 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.02.2022 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.02.2022 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-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.

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff sowie den ZVT-relevanten Arzneimitteln in folgenden Studienregistern durchgeführt.

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)

Außerdem wurde das Clinical Data Suchportal der EMA und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien durchsucht, die über die bibliographische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert wurden.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B1 sowie in Anhang 4-B4 dargestellt.

Die Studienregistersuche erfolgte am 17.02.2022.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.02.2022 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.02.2022 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.02.2022 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

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[2]. 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

[2] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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.

Die Internetseite des G-BA wurde am 08.03.2022 nach der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Studie 214367 (COMET-ICE) sowie dem Wirkstoff Sotrovimab durchsucht. Hierbei konnten keine zusätzlichen Informationen gefunden werden.

Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.2.3.4 dokumentiert.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Suche nach dem zu bewertenden Wirkstoff:

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihrer Titel und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

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 Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F.

Das Verzerrungspotenzial wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potenziell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten.

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und in Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

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)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] 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.
[5] 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.

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 Darstellung der eingeschlossenen Studien erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements für RCTs. Alle Items werden, zusammen mit einem Flow-Chart, komplett in Anhang 4-E dargestellt.

Die Methodik der Studien wird, wenn vorliegend, vorwiegend basierend auf dem Studienprotokoll und dem Studienbericht beschrieben. Falls diese nicht vorliegen, werden die Informationen aus Publikationen zusammengetragen.

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.

Für diese Nutzenbewertung wird die durch die Recherche identifizierte Studie 214367 (COMET-ICE) herangezogen. Diese stellt die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT dar.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-II/III-Studie zum Vergleich von Sotrovimab (+ SoC) zum Kontrollarm (Placebo + SoC) bei Erwachsenen mit leichten bis mittelschweren COVID-19 Symptomen im Frühstadium und hohem Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung.

Patientencharakteristika

Folgende Baseline Charakteristika werden für die eingeschlossene Studie im Dossier dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- Ethnie
- Größe
- Gewicht
- BMI (Body Mass Index)
- Behandlungshistorie

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Mortalität

- Tod jedweder Ursache

Morbidität

- COVID-19 Progression
- Entwicklung von schwerem und/oder kritischem respiratorischem COVID-19
- Hospitalisierung
- SARS-CoV-2 Viruslast

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FLU-PRO Plus
- SF-12 Hybrid
- WPAI

Unerwünschte Ereignisse

- UEs
- Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3
- SUEs
- Studienabbrüche aufgrund von UEs
- UEs von besonderem Interesse
- SUEs von besonderem Interesse

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wurde erreicht bei Tod jedweder Ursache.

Die Zeit bis zum Tod wird definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod jedweder Ursache. Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit noch leben, werden am letzten Tag der Beobachtungszeit zensiert, Patienten, die vor dem Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag der Beobachtungszeit aus der Studie ausscheiden, werden zum Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie zensiert.

Im Dossier wird die Mortalität wie folgt dargestellt:

- Zeit bis zum Tod jedweder Ursache bis Tag 29
- Zeit bis zum Tod jedweder Ursache bis Tag 60
- Zeit bis zum Tod jedweder Ursache bis Tag 90

Kumulative Ereignis-Raten wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Morbidität

Progression von COVID-19

Für diesen Endpunkt ergeben sich zwei Operationalisierungen:

Eine COVID-19 Progression ist in 214367 (COMET-ICE) definiert als Hospitalisierung für mehr als 24 Stunden zur akuten Behandlung der Erkrankung oder Tod bis Tag 29. Die Analysepopulation ist die ITT-Population.

Eine zusätzliche Definition der COVID-19 Progression beinhaltet Hospitalisierung für mehr als 24 Stunden zur akuten Behandlung der Erkrankung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod bis Tag 29. Die Analysepopulation ist die ITT-Population.

Im Dossier wird eine COVID-19 Progression wie folgt dargestellt:

- Anteil Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29
- Anteil Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29
- Anteil Patienten mit Hospitalisierung >24 Stunden zur Akutbehandlung einer Erkrankung bis Tag 29
- Anteil Patienten mit Hospitalisierung zur Akutbehandlung einer Erkrankung bis Tag 29
- Anteil Patienten mit Besuch einer Notaufnahme bis Tag 29

Eine Hospitalisierung und besonders der Besuch einer Notaufnahme sind stark belastende Situationen für den Patienten und damit per se patientenrelevant. Außerdem ist eine COVID-19 bedingte Hospitalisierung assoziiert mit Spätfolgen der Erkrankung. Dies bestätigte sich in einer multizentrischen Studie, die die Folgen COVID-19 bedingter Hospitalisierung über 6 Monate nach Entlassung untersuchte: Am häufigsten traten respiratorische, systemische, neurologische, psychische oder infektiöse Folgen auf. Zudem war nach Entlassung bei gut 20% der Patienten ein erneuter Besuch einer Notaufnahme erforderlich ([3]Romero-Duarte, et al., 2021).

Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19

Eine schwere respiratorische COVID-19 wurde durch den Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff entweder über eine Nasenkanüle, eine Gesichtsmaske, High-Flow-Sauerstoffgeräte oder eine nicht-invasive Beatmung definiert. Die Notwendigkeit beatmet zu werden, ist für den Patienten mit erheblichen Risiken verbunden. Hierzu zählen unter anderem Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion, Flüssigkeitsretention, Zunahme des intrakraniellen Drucks, Schädigung des Lungengewebes oder nosokomiale Pneumonien. Je nach Maßnahme sind auch psychische Aspekte zu berücksichtigen, die durch Abhängigkeit und Störung der Kommunikation und eingeschränkte Funktionalität entstehen. Hierzu zählen neben Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus auch Angst oder Depression ([2]Larsen, 2016).

Eine kritische respiratorische COVID-19 liegt vor, wenn eine invasive mechanische Beatmung oder ECMO benötigt wird (Kategorie 4).

Folgende Kategorien wurden definiert:

- Kategorie 1: Raumluft
- Kategorie 2: Nasenkanüle/Gesichtsmaske mit niedrigem Durchfluss
- Kategorie 3: Maske ohne Wiederbeatmung oder Hochfluss-Nasenkanüle/nichtinvasive Beatmung (einschließlich kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck-unterstützung)
- Kategorie 4: Mechanische Beatmung/extrakorporale Membranoxygenierung

Patienten, die vor Tag 29 versterben, ohne zuvor zusätzlichen Sauerstoff erhalten zu haben, gelten als Patienten, die den Endpunkt erreicht haben (Composite Estimand Strategie).

Die Ergebnisse werden für Tag 29 dargestellt.

Das Relative Risiko wird mit Hilfe eines Poisson Modells berechnet, mit Behandlung als erklärende Variable.

Das Odds Ratio wird mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells berechnet, mit Behandlung als erklärende Variable.

Zur Berechnung des p-Werts für die absolute Risikodifferenz wird der exakte Test nach Fisher herangezogen. Entsprechende Wald 95% KIs werden ebenfalls berechnet.

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Patienten mit Entwicklung einer schwerer und/oder kritischen COVID-19 bis Tag 29

Hospitalisierung

Es wird die Gesamtdauer der Hospitalisierung im Zeitraum bis Tag 8, 15, 22, 29 für die primäre Auswertung und bis Tag 90 während des Follow-up erfasst (kontinuierlicher Endpunkt). Die Analysepopulation ist die ITT-Population.

Es wird die Gesamtanzahl von Beatmungstagen im Zeitraum bis Tag 8, 15, 22, 29 für die primäre Auswertung und bis Tag 90 während des Follow-up erfasst (kontinuierlicher Endpunkt). Die Analysepopulation ist die ITT-Population.

Es wird die Gesamtanzahl von Tagen auf der Intensivstation im Zeitraum bis Tag 8, 15, 22, 29 für die primäre Auswertung und bis Tag 90 während des Follow-up erfasst (kontinuierlicher Endpunkt). Die Analysepopulation ist die ITT-Population.

Im Dossier wird eine Hospitalisierung wie folgt dargestellt:

- Patienten mit Hospitalisierung aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19 bis Tag 29
- Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 29 bzw. Tag 90
- Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 29 bzw. Tag 90
- Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 29 bzw. Tag 90

Eine Hospitalisierung und besonders der Besuch einer Notaufnahme sind stark belastende Situationen für den Patienten. Eine künstliche Beatmung kann darüber hinaus traumatisch sein, auch können Schäden der Luftröhre daraus resultieren. Eine Hospitalisierung ist daher per se patientenrelevant.

SARS-CoV-2 Viruslast

Die Verringerung der SARS-CoV-2 Virusausscheidung wurde anhand der Veränderung der nasalen SARS-CoV2-Viruslast an den Tagen 5, 8 (primäre Auswertung), 11, 15, 22 und 29 im Vergleich zu Baseline ermittelt. Die Viruslast wurde vor der Zusammenfassung und Analyse log10-transformiert.

Im Dossier wird eine SARS-CoV-2 Viruslast wie folgt dargestellt:

- Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast bis Tag 8 bzw. Tag 29
- Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test bis Tag 29
- Veränderung SARS-CoV-2 Viruslast im Blut bis Tag 29

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Einklang mit den Empfehlungen des G-BA wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl mit einem generischen Instrument (SF-12 Hybrid) als auch mit einem krankheitsspezifischen Instrument (FLU-PRO Plus) erhoben.

Ebenso wurde der Empfehlung des G-BA, Daten zur Lebensqualität über das Therapieende mit der Prüfintervention hinaus zu erheben, gefolgt.

Weitere Einzelheiten zur Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im Folgenden beschrieben.

Influenza Patient-Reported Outcome (FLU-PRO) Plus Questionnaire

Der FLU-PRO (Influenza Patient-Reported Outcome Questionnaire) Plus ist ein Instrument, mit dem der Schweregrad von Symptomen der Influenza oder ähnlicher Erkrankungen über sechs Bereiche des Körpers hinweg erfasst wird (Nase, Rachen, Augen, Brustbereich/Atemwege, Gastrointestinaltrakt und Körper/Systemisch). Als patientenberichteter Gesundheitszustand ist dieser Endpunkt patientenrelevant. Um auch die durch COVID-19 verursachte Krankheitslast erfassen zu können, wurde der FLU-PRO um Fragen zu Störungen im Geschmacks- und Geruchsempfinden ergänzt. Die Patienten gaben das Vorhandensein und den Schweregrad von COVID-19 Symptomen selbst an, indem sie den FLU-PRO Plus-Fragebogen ausfüllten. Der Fragebogen wurde, sofern verfügbar, täglich ausgefüllt, von Tag 1 bis Tag 21 sowie an Tag 29, Woche 8 und Woche 12. Die Fragen nach den COVID-19 Symptomen beziehen sich auf die jeweils letzten 24 Stunden vor dem Ausfüllen des Fragebogens.

Die Übertragbarkeit des als FLU-PRO Plus adaptierten FLU-PRO Fragebogens auf COVID-19 Patienten wurde in einer Studie untersucht ([6]Richard, et al., 2021). Hierzu wurden Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie bei Angehörigen des US-Militärgesundheitssystems mit symptomatischer SARS-CoV-Infektion herangezogen. Diese verwendeten den FLU-PRO-Plus innerhalb von einer Woche nach Auftreten der Symptome. Die Reliabilität des FLU-PRO Plus wurde anhand des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC; Reproduzierbarkeit über 2 Tage) geschätzt. Die Validität wurde anhand der generellen Bewertung des Schweregrads der Erkrankung durch den Patienten (Patient Global Assessment, PGA) beurteilt. Zur Bewertung des Ansprechens (Tag 1-6/7) wurde der Bericht der Patienten über die Wiederherstellung ihres normalen Gesundheitszustandes herangezogen. 226 SARS-CoV-2-positive Teilnehmer wurden in die Analyse einbezogen. Die Reliabilität unter denjenigen, die keine Veränderung ihrer Symptome von einem Tag auf den anderen meldeten, war in den meisten Domänen hoch (ICC-Spannweite 0.68-0.94 für Tag 1 bis Tag 2). Die Konstruktvalidität wurde nachgewiesen durch eine mäßige bis hohe Korrelation zwischen PGA der Krankheitsschwere und den Domänen und den Gesamt-Scores (z. B. Korrelation zu den Gesamt-Scores: 0.69 [Schweregrad der grippeähnlichen Erkrankung], 0.69 [Beeinträchtigung bei täglichen Aktivitäten] und -0.58 [körperliche Gesundheit]). Darüber hinaus wies der FLU-PRO Plus eine gute Validität nach der Known-Groups-Methode auf, wobei die Zunahme der Erkrankungsschwere mit steigenden Werten in den einzelnen Domänen und dem Gesamtscore einherging ([6]Richard, et al., 2021).

Betrachtet man die häufigsten Symptome einer Infektion mit COVID-19 (Husten, Fieber, Schnupfen, Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns) ([7]RKI, 2021) werden diese durch die Fragen des FLU-PRO Plus umfassend abgedeckt, so dass dieser als geeignetes Instrument zu bewerten ist.

Im Dossier werden die Ergebnisse zum FLU-PRO Plus wie folgt dargestellt:

- Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus
- Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus
- Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus
- Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus
- Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder
- Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus
    - Ansprechen ist definiert als eine Veränderung des FLU-PRO Plus Gesamtscore ≤-0.6 gegenüber Baseline. Dies entspricht der Anwendung der vom IQWiG vorgeschlagenen 15%-Regel ([9]IQWiG, 2022, Kapitel 9.3.3).

Short Form-12 Hybrid (SF-12 Hybrid)

Der SF-12 Hybrid Fragebogen (SF-12 plus die vollständigen SF-36 Domänen zu Vitalität und physische Rolle) wird zur Messung der selbstberichteten funktionalen Gesundheit und des Wohlbefindens verwendet. Da es sich dabei um von den Patienten berichtete Gesundheitszustände handelt, sind diese patientenrelevant. Der Fragebogen wird, sofern verfügbar, an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 mit einem 24-stündigem Erinnerungszeitraum ausgefüllt. Ab Woche 8 wird der Fragebogen monatlich in Woche 8, 12, 16, 20 und 24 ausgefüllt.

SF-12 Hybrid Responder bzw. Patienten mit Ansprechen werden auf zwei Arten definiert:

- QM-Ansatz (vom Entwickler des Fragebogens, QM (Quality Metrics), etablierter Schwellenwert): Patienten mit einer Veränderung gegenüber Baseline von ≥6.0 (für PCS) bzw. ≥7.0 (für MCS)
- G-BA-Ansatz (entspricht der Umsetzung des vom IQWiG vorgeschlagenen Ansatzes, einen Wert von 15% der Spannweite der Skala unter Berücksichtigung der beobachteten Werte einer Normstichprobe als plausiblen Schwellenwert für eine eher kleine, aber hinreichend spürbare Veränderung“ als Responderschwelle heranzuziehen): Patienten mit einer Veränderung gegenüber Baseline von ≥8.7 (für PCS) bzw. ≥9.9 (für MCS) ([10]QualityMetric, 2021)

Im Dossier wird der SF-12 Hybrid wie folgt dargestellt:

- Veränderung des SF-12 Hybrid PCS
- Veränderung des SF-12 Hybrid MCS
- Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex
- SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz)
- SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz)
- SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz)
- SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz)
- Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz)
- Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz)
- Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz)
- Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz)

Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Questionnaire

Der WPAI-Fragebogen ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen ([11]Reilly, et al., 1993;[12]Reilly Associates, 2021). Er misst die Auswirkung von gesundheitlichen Problemen auf die Fähigkeit zu arbeiten und Alltagsaktivitäten zu bewältigen. Der WPAI - Allgemeine Gesundheit konnte selbstständig oder durch einen Interviewer durchgeführt werden und bestand aus 6 Fragen. Da hierbei die Beeinträchtigung vom Patienten direkt berichtet wird, ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Die Ergebnisse wurden als prozentuale Beeinträchtigung angegeben (0 bis 100%), wobei eine höhere Prozentzahl eine stärkere Verringerung der Produktivität und stärkere Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten anzeigt ([11]Reilly, et al., 1993). Der WPAI-Fragebogen wurde von den Patienten im elektronischen Tagebuch an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 ausgefüllt.

Ab Woche 8 füllten die Patienten den Fragebogen monatlich in Woche 8, 12, 16, 20 und 24 aus, wie im Zeitplan der Aktivitäten beschrieben. Zur Bewertung der Auswirkungen lokaler Kontaktbeschränkungen („shelter-in-place“) und/oder Abriegelungsmaßnahmen („Lockdowns“) wurden vor dem WPAI-Fragebogen Fragen zur sozialen Distanzierung und zur Möglichkeit, vor Ort/im Homeoffice zu arbeiten, gestellt.

Im Dossier wird der WPAI wie folgt dargestellt:

- Veränderung des WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)
- Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)
- Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)
- Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Dabei gibt es für die unerwünschten Ereignisse, basierend auf der Schwere, den Ursachen, sowie den Folgen der Ereignisse, eine Vielzahl an Kategorisierungen. Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind, werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse (UEs) während der Behandlung (zusätzlich nach SOC und PT): Responderanalyse
- Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 während der Behandlung (zusätzlich nach SOC und PT): Responderanalyse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) während der Behandlung (zusätzlich nach SOC und PT): Responderanalyse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Responderanalyse – Als Ereignis wurde ein UE gezählt, das zum permanenten Studienabbruch bzw. zum Ausschluss des Patienten von der Studie führte.
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESIs): Responderanalyse - Als UESIs wurden UEs gemäß einer präspezifizierten Liste von Preferred Terms (Appendix 2, [13]GSK, 2021) in folgenden Kategorien definiert: Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit, schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit, kardiale Ereignisse von besonderem Interesse, schwerwiegende kardiale Ereignisse von besonderem Interesse.

Alle unerwünschten Ereignisse werden bis Woche 12 nach der Verabreichung erfasst. SUEs werden von der Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende des Follow-up nach 24 Wochen erfasst. Alle SUEs, die als mit der Studienteilnahme zusammenhängend bewertet werden (z. B. Studieneingriff, vom Protokoll vorgeschriebenes Verfahren, invasive Tests oder Änderung der bestehenden Therapie), werden jedoch ab dem Zeitpunkt erfasst, an dem der Teilnehmer seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben hat.

Die UEs werden entsprechend MedDRA kodiert und nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) und Behandlungsgruppe zusammengefasst.

Die Unerwünschten Ereignisse werden zusätzlich ohne Ereignisse die im Zusammenhang mit COVID-19 auftraten, dargestellt. Dafür wurden unerwünschte Ereignisse die mehr als 24 Stunden und höchstens 10 Tagen nach der Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten sind anhand einer präspezifizierten Liste von Preferred Terms (Appendix 2, „COVID-19 symptoms and complications“, ([13]GSK, 2021) von der Auswertung ausgeschlossen.

Zur Einstufung der unerwünschten Ereignisse nach DAIDS wird die Standard-Toxizitätseinstufung gemäß der DAIDS-Tabelle für die Einstufung des Schweregrads von

unerwünschten Ereignissen bei Erwachsenen und Kindern, Version 2.1 (Juli 2017), verwendet ([14]DAIDS, et al., 2017).

Für alle aufgeführten Endpunkte wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse, sind im Kapitel 4.3.1.3.1.9 beschrieben.

Umgang mit konkurrierenden Ereignissen (intercurrent events) und fehlenden Werten

Im Allgemeinen können die folgenden Ereignisse als konkurrierende Ereignisse oder Ereignisse betrachtet werden, die zu fehlenden Daten führen, wenn sie nicht Teil der Endpunktdefinition sind:

- Rücknahme der Einwilligung oder Lost-to-Follow-up
- Anwendung einer zugelassenen oder genehmigten COVID-19-Therapie
- Tod
- Entlassung aus dem Krankenhaus
- Verlegung in andere Einrichtungen
- Einweisung in die Intensivstation

Grundsätzlich werden die konkurrierenden Ereignisse mit einem treatment policy-Ansatz in der Analyse berücksichtigt, d. h. die geschätzten Behandlungseffekte basieren auf dem ursprünglich randomisierten Behandlungsarm, unabhängig davon, ob ein konkurrierendes Ereignis stattgefunden hat. Wenn möglich, werden die Daten auch nach dem Auftreten des konkurrierenden Ereignisses weiter erhoben, bis der Patient entweder die Studie abschließt oder vor Abschluss der Studie ausscheidet.

Nur für den Endpunkt „Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19“ wird das konkurrierende Ereignis Tod als Progression gewertet.

Patienten mit fehlenden Werten wurden bei Responderanalysen mit einem negativen Outcome (Progress, Hospitalisierung oder Nichtansprechen) in der Analyse berücksichtigt.

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[6] 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[7] 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 Heterogenität[8, 6] 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 4.2.5.3) 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 Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Sotrovimab vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

[6] 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.
[7] 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.
[8] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Im Analyseplan der Studie 214367 (COMET-ICE) ([15]GSK, et al., 2021) wurden Sensitivitätsanalysen geplant und für den Studienbericht ([16]GSK, 2021) durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse und den Effekt von fehlenden Werten („missing data“) für den primären Endpunkt zu untersuchen. Dafür wurden Patienten mit fehlenden Daten zum primären Endpunkt als Behandlungsabbrecher analysiert. Die Ergebnisse für den primären Endpunkt waren konsistent mit der primären Auswertung.

Die relative Risikoreduktion betrug 68% (p=0.007) bzw. 62% (0.003) für die Interimsanalyse bzw. die primäre Auswertung zu Tag 29 in Bezug auf das Risiko einer COVID-19 Progression bis zu einer Hospitalisierung von mehr als 24 Stunden zur akuten Behandlung jedweder Erkrankung oder zum Tod jedweder Ursache im Sotrovimab-Arm im Vergleich zur Kontrolle.

Zusätzlich wurden folgende post-hoc Sensitivitätsanalysen durchgeführt und die Ergebnisse in Anhang 4-G dargestellt.

Interaktionstest basierend auf einer Poisson Regression

Die Berechnung der Interaktionstests für die Subgruppenauswertungen der unerwünschten Ereignisse wurde als Sensitivitätsanalyse, analog zur Methodik die bei Wirksamkeitsendpunkten verwendet wurde, mit einer Poisson Regression anstelle einer logistischen Regression durchgeführt. Dabei wurde jeweils der p-Wert des Interaktionsterms von Behandlung und Subgruppe im Poisson Modell zum Test für eine mögliche Effektmodifikation berechnet. Diese Sensitivitätsanalysen wurden für alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen für die primäre Auswertung zu Tag 29 (Datenstand 27. April 2021), die finale Auswertung zu Woche 24 (Datenstand 04. Februar 2022), sowie für die finale Auswertung zu Woche 24 unter Verwendung der Subgruppe „Baseline Viruslast Woche 24“ (Datenstand 04. Februar 2022) durchgeführt. Damit liegen zusätzlich zu den gemäß der entsprechenden Vorgaben aus der Dossiervorlage des G-BA durchgeführten Interaktionstests basierend auf dem Effektmaß Odds Ratio (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2) auch Interaktionstest bezüglich des Effektmaßes relatives Risiko (RR) vor.

Auswertungen unter Verwendung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast mit dem Viruslast Datenstand Woche 24 (04. Februar 2022)

Die primäre Auswertung zu Tag 29 der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast basiert auf dem Viruslast Datenstand Tag 29 (27. April 2021), sowohl für die Auswertungen der Endpunkte zur nasalen SARS-CoV-2 Viruslast bis Tag 29 wie auch die Subgruppenauswertungen für die Subgruppe „Baseline Viruslast“, die für alle Endpunkte post-hoc durchgeführt wurde. Da die Studie nach der primären Auswertung Tag 29 bis zur finalen Auswertung zu Woche 24 weitergeführt wurde, ergaben sich aufgrund des standardmäßigen Datenbereinigungsprozesses im weiteren Verlauf der Studie auch geringfügige Veränderungen für einzelne Werte zur nasalen SARS-CoV-2 Viruslast, zu Baseline und auch zu späteren Zeitpunkten bis Tag 29. Alle Endpunkte zur nasalen SARS-CoV-2 Viruslast, die bis Tag 29 erhoben wurden, sind in der primären Auswertung Tag 29 analysiert worden. Um mögliche Veränderungen der Ergebnisse durch die bereinigten Daten zur nasalen SARS-CoV-2 Viruslast zu untersuchen, wurden die Auswertungen zur nasalen SARS-CoV-2 Viruslast bis Tag 29 und alle Subgruppenauswertungen für die Subgruppe „Baseline SARS-CoV-2 Viruslast“ als Sensitivitätsanalysen mit dem Viruslast Datenstand zur finalen Auswertung zu Woche 24 (04. Februar 2022) wiederholt.

Zensierungsregel für Auswertungen der Zeit bis zum Ansprechen für FLU-PRO Plus und SF-12 Hybrid bis Tag 29

Zur Untersuchung des Einflusses der Zensierung der Patienten ohne Ereignis auf die Ergebnisse der Auswertungen der Zeit bis zum Ansprechen für den FLU-PRO Plus Gesamtscore bis Tag 29 und für den SF-12 Hybrid PCS und MCS bis Tag 29, wurden diese als Sensitivitätsanalysen mit einer geänderten Zensierungsregel durchgeführt. Die Zensierung der Patienten ohne Ereignis wurde wie folgt geändert:

Von:
Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem frühesten der folgenden Zeitpunkte:

- Behandlungsbeginn +28 Tage oder Datum der Randomisierung, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt
- Datum des Todes
- Datum des Studienabbruchs.

bei der primären Auswertung;

Zu:
Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem spätesten der folgenden Zeitpunkte:

- Behandlungsbeginn oder Datum der Randomisierung, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt
- Datum des spätesten nicht fehlenden Wertes an oder vor Tag 29

bei der Sensitivitätsanalyse.

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 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.

A priori definierte Subgruppenanalysen:

Die folgenden Subgruppenkategorien wurden für den primären Endpunkt a priori definiert:

- Alter (≤70; >70 Jahre / <65; ≥65 Jahre)
- Dauer der Symptome (≤3 Tage; ≥4 Tage)
- Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet) (<2; ≥2)
- Region (Nord Amerika; Europa; Südamerika / USA; Rest der Welt)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Baseline-Viruslast (<2228 (<LLQ); ≤log 10^5; >log 10^5 – ≤log 10^6; >log 10^6 – ≤log 10^7; >log 10^7 Kopien/ml)

Post-hoc definierte Subgruppenanalysen

Zusätzlich zu den für die Studie durchgeführten a priori geplanten Subgruppenanalysen wurden für das vorliegende Dossier folgende Subgruppen definiert und Analysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt:

- Alter (≤70; >70 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Nord Amerika; Europa; Südamerika)
- Anzahl Risikofaktoren (≤1; 2; ≥3)
- Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet: <2; ≥2)
- Baseline SARS-CoV-2 Viruslast (<2228 (<LLQ); ≤log 10^5; >log 10^5 – ≤log 10^6; >log 10^6 – ≤log 10^7; >log 10^7 Kopien/ml)

Potenzielle Effektmodifikationen durch Subgruppen wurden mittels Interaktionstest bewertet. Für die Interaktionstests wurden die Variablen Behandlung, die entsprechende Subgruppenvariable sowie der Interaktionsterm zwischen der Variablen Behandlung und der entsprechenden Subgruppenvariable im vom Endpunkt abhängigen statistischen Modell aufgenommen. Der p-Wert des Interaktionsterms dient als Test für eine mögliche Effektmodifikation und wird im Ergebnisteil angegeben.

Die Subgruppenauswertungen wurden basierend auf der primären Auswertung zu Tag 29 durchgeführt. Für die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen wurden diese basierend auf der finalen Auswertung zu Woche 24 wiederholt, um alle unerwünschten Ereignisse, die während der Studiendauer von 24 Wochen aufgetreten sind, einzubeziehen. Die Subgruppenauswertungen der sicherheitsrelevanten Endpunkte Dauer der Hospitalisierung, Dauer auf der Intensivstation und Dauer am Beatmungsgerät wurden, im Rahmen der Auswertung zu Woche 24, für die Ergebnisse bis Tag 90 durchgeführt.

Interaktionstests für binäre Endpunkte wurden mittels Poisson-Modell durchgeführt, für die stetigen Endpunkte mittels ANCOVA-Modell und für Ereigniszeit-Endpunkte mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell durchgeführt. Interaktionstests für die verschiedenen Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wurden mittels logistischer Regression durchgeführt. Außerdem wurden die Interaktionstests zu den unerwünschten Ereignissen unter Verwendung eines Poisson-Modells, sowie die Interaktionstests mit der Subgruppe Baseline SARS-CoV-2 Viruslast basierend auf dem Datenstand der finalen Auswertung zu Woche 24 (04. Februar 2022), als Sensitivitätsanalysen wiederholt und in Anhang 4-G dargestellt (siehe 4.2.5.4).

Laut Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) liegt bei einem p-Wert <0.05 im Interaktionstest eine Effektmodifikation vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Hierfür werden die Analysen für jede Subgruppenkategorie separat durchgeführt, unter Verwendung der gleichen Methodik wie für die Analysen für die gesamte Studienpopulation bzw. für die Interaktionstestung. Details sind in den Fußnoten der Tabellen in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben. Für den Fall, dass kein Beleg für eine signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorien getrennte Analyse im Dossier Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen begründet:

Bis auf die Subgruppen Anzahl Risikofaktoren die nur post-hoc analysiert wurde, waren alle Subgruppen mit den verwendeten Trennpunkten a priori definiert.

- Alter in Jahren (≤70; >70 Jahre)
  Der Trennpunkt für den Faktor Alter wird, wie auch für die a priori geplanten Subgruppenauswertungen, bei 70 Jahre gesetzt und wurde auch für die Stratifizierung der Studie verwendet.
- Geografische Region (Nord Amerika; Europa; Südamerika)
  Die geografische Region wurde in die Regionen USA/Kanada (Nord Amerika) und Europa; Südamerika, um den möglicherweise unterschiedlichen Standards in den Gesundheitssystem gerecht zu werden.
- Anzahl Risikofaktoren (≤1; 2; ≥3)
  Die Trennpunkte für die Anzahl der Risikofaktoren, die einen für einen schweren Verlauf der Erkrankung als relevant angesehen werden, ergibt sich aus der Verteilung der Patienten mit <1% der Patienten mit keinem Risikofaktor und nur 2% der Patienten mit mehr als drei Risikofaktoren.
- Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet: <2; ≥2)
  Der Trennpunkt für den Faktor Symptom-Schweregrad wird, wie auch für die a priori geplanten Subgruppenauswertungen, bei 2 gesetzt, um eine ausgeglichene Verteilung der Patienten auf die Subgruppe zu gewährleisten.

- Baseline-Viruslast (<2228 (<LLQ); ≤log 10^5; >log 10^5 – ≤log 10^6; >log 10^6 – ≤log 10^7; >log 10^7 Kopien/ml)
  Die Trennpunkte für die Baseline-Viruslast wurde analog zu den a priori geplanten Subgruppenauswertungen und den Auswertungen sowohl der Baseline Viruslast als auch der Viruslast im Verlauf der Studie gewählt.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen entsprechen den vom G-BA vorgegebenen Faktoren, die bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte).

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt ([9]IQWiG, 2022) zu beachten: Bedingt durch die große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen ohne Korrektur des Signifikanzniveaus kann es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommen (multiples Testen). Ferner weisen Interaktionstests generell eine geringe Power auf. Schließlich ist die auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung teilweise eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

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 Analysemethode darstellen[9]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[10] 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)[11] und Rücker (2012)[12] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

[9] 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.
[10] 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.
[11] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[12] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[13].

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[14, 15, 16]

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).Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine direkt vergleichende Studie zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT vorliegt, wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

[13] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[14] 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.
[15] 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
[16] 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.

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 4-4: 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**
214367 (COMET-ICE)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen 1. Datenschnitt: 27 April 2021 (Interimanalyse, Tag 29) Finaler Datenschnitt: 04.02.2022	Sotrovimab IV 500 mg + SoC Placebo + SoC

Es wurden drei weitere, noch laufende Studien (217114 (COMET-TAIL), 216912 (COMET-PEAK), 215226 (COMET-PACE)) mit dem zu bewertenden Wirkstoff Sotrovimab durchgeführt. In allen drei Studien wurden die eingeschlossenen Patienten ausschließlich mit Sotrovimab in unterschiedlicher Dosierung (250 mg und 500 mg) und unterschiedlicher Darreichungsform (IV und IM) behandelt. Diese Studien wurden deshalb als nicht kontrollierte Studien gewertet und in der obigen Tabelle nicht aufgeführt.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle **4-4** 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.*

17.02.2022

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
-	-

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.

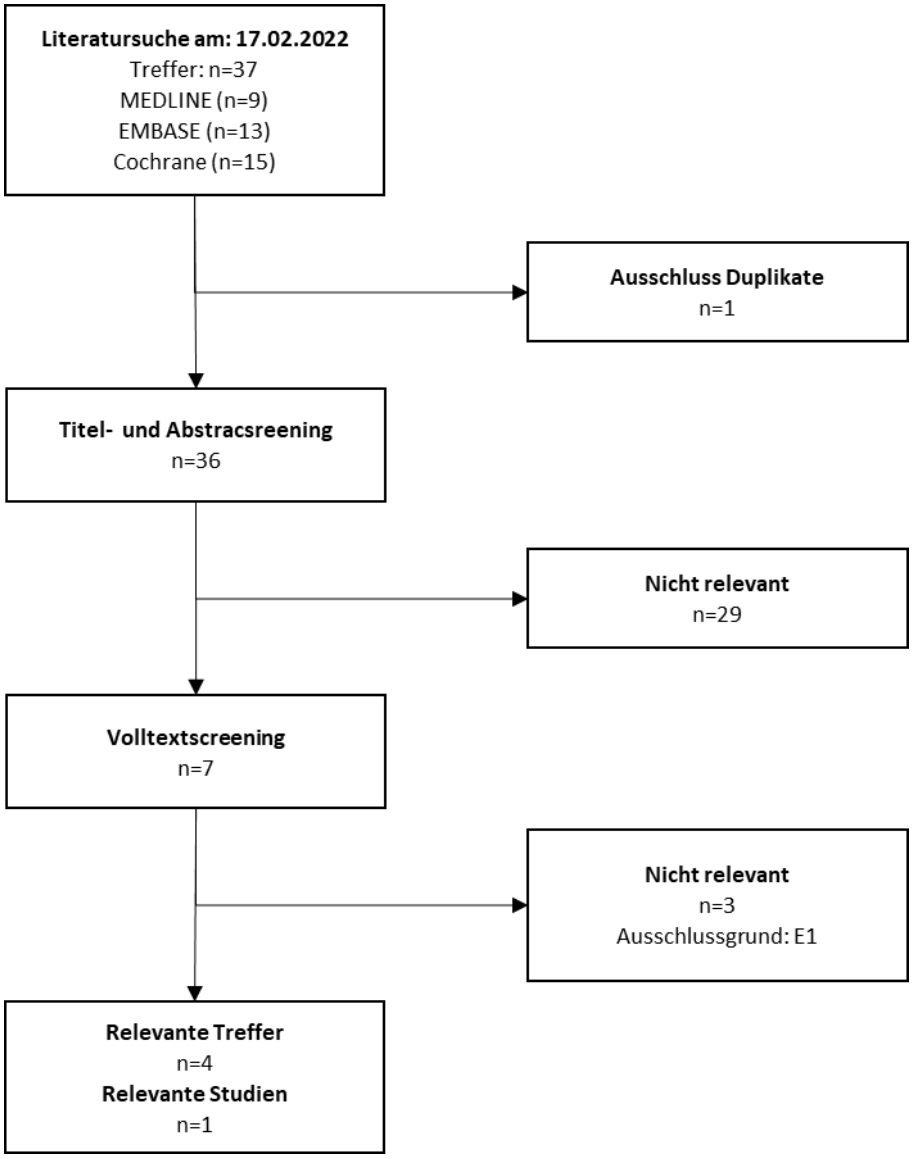

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 17.02.2022 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase. Anhang 4-A1 beschreibt die Suchstrategie und Zahl der identifizierten Publikationen pro Datenbank. Das Flussdiagramm zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche.

Insgesamt erfüllten 4 Treffer (1 Studie) die Ein- und Ausschlusskriterien.

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 **4-4**) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
214367 (COMET-ICE)	ClinicalTrails.gov: - NCT04545060 ([17]ClinicalTrials.gov, 2021) EU-CTR: - WHO-ICTRP: - NCT04545060 ([17]ClinicalTrials.gov, 2021) - PER-095-20 ([18]CTPR, 2021)	ja	ja ([17]ClinicalTrials.gov, 2021;[19]Gupta, et al., 2021)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Stand der Recherche:

- clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP (WHO): 17.02.2022

- AMIS, EMA: 17.02.2022

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 4-4) 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Durch die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien für das im Dossier dargestellte Indikationsgebiet identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

17.02.2022

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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
214367 (COMET-ICE)	ja	ja	nein	ja ([16]GSK, 2021;[20]GSK, et al., 2021)	ja [ClinicalTrails.gov: - NCT04545060 ([17]ClinicalTrials.gov, 2021) WHO-ICTRP: - NCT04545060 ([17]ClinicalTrials.gov, 2021) - PER-095-20 ([18]CTPR, 2021)	ja ([19]Gupta, et al., 2021)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
214367 (COMET-ICE)	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische, Phase-II/III-Studie	Erwachsene Patienten mit einem hohen Risiko für eine COVID-19 Progression mit folgenden Risikofaktoren: • Diabetes (medikamenten-pflichtig) • Adipositas (BMI >30) • Chronische Nierenerkrankung (eGFR <60 nach MDRD) • Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse ≥2) • Chronisch obstruktive Lungenerkrankung • Mittelschweres bis schweres Asthma ODER • Patienten ≥55 Jahre	ITT-Population: Sotrovimab + Standardtherapie (N=528) Placebo + Standardtherapie (N=529)	Voruntersuchung: 1 Tag vor Randomisierung Behandlung: einmalige Gabe an Tag 1 Nachverfolgung bis zu 24 Wochen **1. Interimanalyse** 04. März 2021 (Datenbankschluss) **Auswertung Tag 29** (primäre Auswertung): 27. April 2021 (Datenbankschluss) **Auswertung Woche 24** (finale Sicherheits-Auswertung): 04. Februar 2022 (Datenbankschluss)	57 Zentren in 5 Ländem: USA, Brasilien, Spanien, Kanada und Peru. Vom 27. August 2020 (Erste Dosis-erster Patient) - bis 08. April 2021 (Letzter Patient-Visite Tag 29 für primäre Auswertung Tag 29) - bis 02. September 2021 (Letzter Patient-letzte Visite für finale Sicherheits-Auswertung Woche 24)	Primärer Endpunkt: • Patienten mit Progression bis zum Tag 29 (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) Sekundäre/explorative Endpunkte: • Auftreten von unerwünschten Ereignissen • Anteil Patienten mit Progression (schwerer oder kritischer Verlauf) • Anteil hospitalisierter Patienten oder Tod • Nachweis Nasale SARS-CoV-2 Viruslast • Anzahl Beatmungstage • Aufenthaltsdauer auf Intensivstation • Aufenthaltsdauer im Krankenhaus • Lebensqualität (WPAI, FLU-PRO Plus, SF-12 Hybrid)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sotrovimab	Kontrolle	Standardtherapie
214367 (COMET-ICE)	Standardtherapie + Einmalige IV Infusion mit 500 mg Sotrovimab über ca. 1 Stunde	Standardtherapie + Einmalige IV Infusion mit Kochsalzlösung (Placebo) über ca. 1 Stunde	Als Standardtherapie sind alle Standardmedikamente zur Behandlung einer COVID-19 Infektion sowie nicht-medikamentöse Maßnahmen des Therapiestandards zugelassen. Während der Studie verboten sind: Chloroquin/Hydroxychloroquin, Serum von geheilten COVID-19 Patienten, Anti-SARS-CoV-2 monoklonale Antikörper Impfstoffe innerhalb von 4 Wochen nach Behandlung mit Studienmedikation, In Prüfung befindliche SARS-CoV-2 Impfstoffe.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie **214367 (COMET-ICE)** **ITT-Population**	**Kontrolle** **N=529**	**Sotrovimab** **N=528**	**Gesamt** **N=1057**
Geschlecht, n (%)			
weiblich	273 (52)	299 (57)	572 (54)
männlich	256 (48)	229 (43)	485 (46)
Alter (Jahre) [1]			
Mittelwert (SD)	52.6 (14.76)	51.6 (15.07)	52.1 (14.92)
Median	53.0	53.0	53.0
Min/Max	17 / 88	18 / 96	17 / 96
Altersgruppe (Jahre) [1], n (%)			
≤18 Jahre	4 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
19–64 Jahre	417 (79)	421 (80)	838 (79)
≥65 Jahre	108 (20)	105 (20)	213 (20)
Altersgruppe 2 (Jahre) [1], n (%)			
<55 Jahre	273 (52)	285 (54)	558 (53)
55 – 64 Jahre	148 (28)	138 (26)	286 (27)
65 – 74 Jahre	71 (13)	76 (14)	147 (14)
75 – 84 Jahre	30 (6)	23 (4)	53 (5)
≥85 Jahre	7 (1)	6 (1)	13 (1)
Ethnie, n (%)			
hispanisch oder lateinamerikanisch	346 (65)	345 (65)	691 (65)
	183 (35)	183 (35)	366 (35)

Studie 214367 (COMET-ICE) ITT-Population	**Kontrolle N=529**	**Sotrovimab N=528**	**Gesamt N=1057**
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch			
Rasse, n (%)			
n	528	527	1055
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Asiaten	21 (4)	24 (5)	45 (4)
Schwarze oder afrikanische Amerikaner	42 (8)	40 (8)	82 (8)
Hawaiianer oder Einwohner anderer pazifischer Inseln	0	0	0
Weiße	463 (88)	458 (87)	921 (87)
Mischrassen	0	4 (<1)	4 (<1)
Größe (cm)			
Mittelwert (SD)	166.9 (9.57)	166.3 (10.02)	166.6 (9.80)
Median	166.0	165.0	165.0
Min/Max	145 / 198	143 / 200	143 / 200
Gewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	90.05 (21.261)	89.51 (21.481)	89.78 (21.363)
Median	89.0	86.6	87.0
Min / Max	41 / 238.6	49 / 183	41 / 238.6
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (SD)	32.23 (6.637)	32.27 (6.659)	32.25 (6.645)
Median	31.74	31.85	31.81
Min / Max	17.7 / 71.2	17.0 / 71.1	17.0 / 71.2
BMI Kategorie (kg/m²), n (%)			
≤30	188 (36)	198 (38)	386 (37)
<30 - ≤35	182 (34)	167 (32)	349 (33)
>35	159 (30)	163 (31)	322 (30)

[1]: Für Alter wurde nur das Geburtsjahr angegeben. Die Berechnung ging vom 30. Juni aus und das Alter wurde relativ zum Screening-Datum berechnet.

Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 1.10)

Tabelle 4-12: Zusammenfassung der Charakteristika der Erkrankung zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie **214367 (COMET-ICE)** **ITT-Population**	**Kontrolle** N=529	**Sotrovimab** N=528	**Gesamt** N=1057
Positives lokales SARS-CoV-2 Testergebnis [1], n (%)			
Ja	529 (100)	528 (100)	1057 (100)
Fehlt	0	0	0
Typus der Probenentnahme, n (%)			
Nasenhöhle	134 (25)	156 (30)	290 (27)
Nasopharyngeal	376 (71)	346 (66)	722 (68)
Oropharyngeal	9 (2)	13 (2)	22 (2)
Speichel	10 (2)	10 (2)	20 (2)
Andere	0	3 (<1)	3 (<1)
Diagnostische Methode, n (%)			
Reverse Transkriptase PCR	450 (85)	444 (84)	894 (85)
Antigen	79 (15)	84 (16)	163 (15)
Andere	0	0	0
Risikofaktoren für die COVID-19 Progression* [2], n (%)			
Mindestens ein Risikofaktor	526 (>99)	525 (>99)	1051 (>99)
Übergewicht (BMI >30)	341 (64)	330 (63)	671 (63)
Alter ≥55 Jahre	256 (48)	243 (46)	499 (47)
Behandlungspflichtiger Diabetes	109 (21)	119 (23)	228 (22)
Mittelschweres bis schweres Asthma	88 (17)	90 (17)	178 (17)
COPD	27 (5)	34 (6)	61 (6)
Chronische Nierenerkrankung (eGFR<60 nach MDRD)	8 (2)	5 (<1)	13 (1)
Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse ≥3)	3 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
Zutreffende Risikofaktoren			
0	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
1	304 (57)	290 (55)	594 (56)
2	153 (29)	178 (34)	331 (31)
3	55 (10)	50 (9)	105 (10)
>3	14 (3)	7 (1)	21 (2)

Studie **214367 (COMET-ICE)** **ITT-Population**	**Kontrolle** N=529	**Sotrovimab** N=528	**Gesamt** N=1057
Vorhandene Symptome*			
Husten	432 (82)	423 (80)	855 (81)
Kopfschmerzen	380 (72)	373 (71)	753 (71)
Muskelschmerzen (Myalgie)	376 (71)	373 (71)	749 (71)
Fatigue	319 (60)	329 (62)	648 (61)
Unwohlsein	294 (56)	299 (57)	593 (56)
Halsschmerzen	293 (55)	299 (57)	592 (56)
Fieber	286 (54)	281 (53)	567 (54)
Geschmacksverlust	283 (53)	282 (53)	565 (53)
Geruchsverlust	274 (52)	282 (53)	556 (53)
Gelenkschmerzen (Arthralgie)	272 (51)	278 (53)	550 (52)
Schüttelfrost	264 (50)	279 (53)	543 (51)
Kurzatmigkeit	220 (42)	214 (41)	434 (41)
Durchfall	179 (34)	164 (31)	343 (32)
Übelkeit	142 (27)	159 (30)	301 (28)
Erbrechen	60 (11)	60 (11)	120 (11)
Dauer der Symptome			
≤3 Tage	310 (59)	314 (59)	624 (59)
4-5 Tage	219 (41)	213 (40)	432 (41)
>5 Tage	0	1 (<1)	1 (<1)
Baseline SARS-CoV-2 Viruslast (log10 Kopien/ml) in nasalen Sekreten [3]			
n	481	467	948
Mittelwert (SD)	5.919 (2.0823)	5.795 (2.0439)	5.858 (2.0633)
Median	6.082	5.956	6.040
Min/Max	2.873 / 9.941	2.873 / 9.985	2.873 / 9.985
Nicht detektierbar, n (%)	63 (13)	64 (14)	127 (13)
<2228 Kopien/ml (<LLQ)	33 (7)	34 (7)	67 (7)
≤log 10^5	84 (17)	72 (15)	156 (16)
>log 10^5 - ≤log 10^6	58 (12)	64 (14)	122 (13)
>log 10^6 - ≤log 10^7	60 (12)	74 (16)	134 (14)
>log 10^7	183 (38)	159 (34)	342 (36)

*Studienteilnehmer können mehr als einmal in der Liste der Risikofaktoren und der Symptomliste auftauchen.

[1] Lokales SARS-CoV-2 diagnostisches Testergebnis für den Studieneinschluss.

[2] Medizinische Befunde beim Screening, die als Risikofaktoren gelten. Das Risiko 'Übergewicht wurde per Protokoll-Amendment 1 überarbeitet; der BMI wurde geändert von >30 auf >35. Patienten mit einem BMI >30 wurden hier trotzdem berücksichtigt, unabhängig von der gültigen Protokollversion bei Screening.

[3] Zentraler nasopharyngealer Abstrich. Vor dem Logarithmieren wurden Werte unterhalb der Nachweisgrenze (LLD=1493 Kopien/ml) durch 0.5*LLD und detektierbare Werte unterhalb der

Studie **214367 (COMET-ICE)** **ITT-Population**	**Kontrolle** N=529	**Sotrovimab** N=528	**Gesamt** N=1057
Quantifizierungsgrenze (LLQ=2228 Kopien/ml) durch LLQ-0.5*(LLQ-LLD) ersetzt. Prozentangaben basieren auf der Anzahl der vorliegenden Werte Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 1.16)			

Ergänzend zur allgemeinen Testung auf das Vorliegen von SARS-CoV-2 und die Bestimmung der Viruslast, wurde bei einem Teil der Studienteilnehmer eine Virussequenzierung vorgenommen. Im Sotrovimab-Arm war dies bei 338 Patienten (verfügbare Daten zur Baseline 307; Post-Baseline 201), im Vergleichs-Arm bei 358 Patienten (verfügbare Daten zur Baseline 309; Post-Baseline 231) der Fall. Der überwiegende Teil der Patienten zeigte Infektion mit dem Wildtypvirus, bei 21,2% (Placebo-Arm) bzw. 22,2% (Sotrovimab-Arm) lag eine VOC (Variant of Concern) oder VOI (Variant of Interest) vor. Im Detail waren dies (Häufigkeiten jeweils im Placebo- bzw. Sotrovimab-Arm): Alpha (B.1.1.7): 8,7% bzw. 10,4%; Epsilon (B.1.427/B.1.429): 6,2% bzw. 4,7%; Gamma (P.1): 1,4% bzw. 2,7%; Iota (B.1.526); 1,4% bzw. 1,2%; Lambda (C.37): 0,3% bzw. 0%; Zeta (P.2): 2,5% bzw. 1,8%; B.1.1.519: 0,8% bzw. 1,5% ([21]Subramanian, et al., 2022).

Tabelle 4-13 : Zusammenfassung der Dauer der Nachverfolgung und nach Mortalitätsstatus - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Studie **214367 (COMET-ICE)** **Safety-Population**	**Kontrolle** N=526	**Sotrovimab** N=523	**Gesamt** N=1049
Mortalitätsstatus: **Gesamt**			
Dauer der Nachverfolgung (Tage) [1]			
n	526	523	1049
Mittelwert (SD)	94.6 (35.88)	95.8 (34.93)	95.2 (35.40)
Median	86	86	86
Min/Max	2 / 176	5 / 178	2 / 178
<5 Tage	2 (<1%)	0	2 (<1%)
5–10 Tage	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
11–14 Tage	0	0	0
15–29 Tage	24 (5%)	15 (3%)	39 (4%)
>29 Tage	499 (95%)	507 (97%)	1006 (96%)
>85 Tage	268 (51%)	277 (53%)	545 (52%)
>141 Tage	60 (11%)	65 (12%)	125 (12%)

Mortalitätsstatus: Überlebend			
Dauer der Nachverfolgung (Tage) [1]			
n	522	523	1045
Mittelwert (SD)	95.1 (35.44)	95.8 (34.93)	95.4 (35.17)
Median	86	86	86
Min/Max	2 / 176	5 / 178	2 / 178
<5 Tage	1 (<1%)	0	1 (<1%)
5–10 Tage	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
11–14 Tage	0	0	0
15–29 Tage	23 (4%)	15 (3%)	38 (4%)
>29 Tage	497 (95%)	507 (97%)	1004 (96%)
>85 Tage	268 (51%)	277 (53%)	545 (52%)
>141 Tage	60 (11%)	65 (12%)	125 (12%)
Mortalitätsstatus: Verstorben			
Dauer der Nachverfolgung (Tage) [1]			
n	4	0	4
Mittelwert (SD)	23.0 (15.38)		23.0 (15.38)
Median	26		26
Min/Max	4 / 36		4 / 36
<5 Tage	1 (25%)	0	1 (25%)
5–10 Tage	0	0	0
11–14 Tage	0	0	0
15–29 Tage	1 (25%)	0	1 (25%)
>29 Tage	2 (50%)	0	2 (50%)
>85 Tage	0	0	0
>141 Tage	0	0	0

[1] Berechnet als min (Abschluss-/Abbruchsdatum, letztes Besuchsdatum, Datum des Datenschnitts) - Datum der Verabreichung der Studienmedikation+ 1.

Hinweis: Der Nenner des Prozentsatzes ist die Anzahl der Patienten, die eine Studienbehandlung erhalten haben, d. h. die Anzahl mit vorhandener Dauer der Nachbeobachtung.

Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 1.5)

Tabelle 4-14: Übersicht der Stratifikationsfaktoren - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie **214367 (COMET-ICE)** **ITT-Population**	**Kontrolle** N=529	**Sotrovimab** N=528	**Gesamt** N=1057
Altersgruppe (Jahre)			
≤70	473 (89%)	472 (89%)	945 (89%)
>70	56 (11%)	56 (11%)	112 (11%)
Dauer der Symptome (Tage) [1]			
≤3	310 (59%)	314 (59%)	624 (59%)
4-5	219 (41%)	213 (40%)	432 (41%)
>5	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Region			
Europa	15 (3%)	14 (3%)	29 (3%)
Nordamerika	502 (95%)	503 (95%)	1005 (95%)
Südamerika	12 (2%)	11 (2%)	23 (2%)
Tatsächliche Strata			
Alter ≤70 Jahre, Symptomdauer ≤3 Tage, Europa	8 (2%)	11 (2%)	19 (2%)
Alter ≤70 Jahre, Symptomdauer ≤3 Tage, Nordamerika	264 (50%)	266 (50%)	530 (50%)
Alter ≤70 Jahre, Symptomdauer ≤3 Tage, Südamerika	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
Alter ≤70 Jahre, Symptomdauer 4-5 Tage, Europa	5 (<1%)	1 (<1%)	6 (<1%)
Alter ≤70 Jahre, Symptomdauer 4-5 Tage, Nordamerika	187 (35%)	183 (35%)	370 (35%)
Alter ≤70 Jahre, Symptomdauer 4-5 Tage, Südamerika	7 (1%)	8 (2%)	15 (1%)
Alter >70 Jahre, Symptomdauer ≤3 Tage, Europa	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Alter >70 Jahre, Symptomdauer ≤3 Tage, Nordamerika	34 (6%)	33 (6%)	67 (6%)
Alter >70 Jahre, Symptomdauer ≤3 Tage, Südamerika	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Alter >70 Jahre, Symptomdauer 4-5 Tage, Europa	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Alter >70 Jahre, Symptomdauer 4-5 Tage, Nordamerika	17 (3%)	20 (4%)	37 (4%)
Alter >70 Jahre, Symptomdauer 4-5 Tage, Südamerika	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Fehlend	0	1 (<1%)	1 (<1%)

[1] Symptomdauer = Datum der Voruntersuchung – Datum des Einsetzens der Symptome, wie im eCRF notiert.
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 1.23)

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.

Die Studie 214367 (COMET-ICE) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 2-phasige Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen Antikörpers Sotrovimab IV für die frühzeitige Behandlung von erwachsenen, nicht hospitalisierten COVID-19 Patienten. Die Studienpopulation bestand aus erwachsenen, nicht hospitalisierten Patienten (≥18 Jahre alt) mit einem leichten bis mittelschweren COVID-19 Verlauf, bei denen jedoch ein hohes Risiko für einen progressiven Verlauf bestand. Die Risikofaktoren umfassten Alter (≥55 Jahre) und Begleiterkrankungen, die mit einem schwereren Verlauf der Infektion assoziiert werden wie Diabetes, Übergewicht (BMI >30), chronische Nierenerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und mittelschweres bis schweres Asthma.

Die Studienmedikation wurde einmalig als intravenöse Infusion, über circa eine Stunde, verabreicht und anschließend wurden die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen nachbeobachtet.

Die Studie, die auch die erste Anwendung von Sotrovimab am Menschen umfasst, wurde in zwei Phasen durchgeführt. In die erste Studienphase (Lead-In Phase) wurden zunächst zwei geeignete Patienten eingeschlossen und durch Randomisierung dem Sotrovimab-Arm und dem Kontrollarm zugewiesen. Diese ersten Patienten wurden im Anschluss an die Verabreichung der Studienmedikation über 48 Stunden beobachtet und erst nachdem keine unmittelbaren Sicherheitsbedenken aufgetreten sind, wurden die weiteren Patienten der ersten Studienphase eingeschlossen.

In diese erste Studienphase wurden insgesamt 21 Patienten eingeschlossen und stratifiziert nach Alter und Dauer der COVID-19 Symptome in einem Verhältnis von 1:1 zu Sotrovimab und dem Kontrollarm randomisiert. Es war geplant die Sicherheitsdaten von 20 Patienten nach einer Beobachtungszeit von 15 Tagen nach Verabreichung der Studienmedikation durch ein unabhängiges Safety Monitoring Komitee unverblindet zu bewerten, ein Patient hatte jedoch seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie frühzeitig zurückgezogen. Die Patienten wurden mindestens 7 Tage stationär überwacht und nach der Entlassung engmaschig, durch

zunächst tägliche und ab Woche 8 monatliche Telefonanrufe über einen Zeitraum von insgesamt 24 Wochen nach Verabreichung, beobachtet.

Erst nach der positiven Beurteilung der Sicherheitsdaten der ersten 15 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation durch das unabhängige Safety Monitoring Komitee wurde die zweite Studienphase (Expansion Phase) begonnen. Die weiteren Patienten wurden, stratifiziert nach Alter, Dauer der COVID-19 Symptome und Region, im Verhältnis 1:1 (Sotrovimab und Kontrollarm) in die Studie eingeschlossen.

Gemäß Studienprotokoll waren zwei Interimanalysen, bei etwa 41% und 64% der eingeschlossenen Patienten geplant, um die Futility (Nutzlosigkeit), Wirksamkeit und Sicherheit basierend auf Daten bis Tag 29 für diese Patienten zu bewerten. Es wurde nur die erste Interimanalyse, mit 583 Patienten (43% der geplanten 1360 Patienten), durchgeführt. Bereits bei dieser Auswertung, konnte die bedeutende Wirksamkeit von Sotrovimab für den primären Endpunkt, Progression von COVID-19 (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod bis Tag 29) mit einem relativen Risikoverhältnis (Relative Risk Ratio) von 0.15 (95% KI (0.04, 0.48), p=0.002), durch das unabhängige Safety Monitoring Komitee festgestellt werden. Gemäß der vorab im Studienprotokoll und dem Analyseplan festgelegten Regeln, unter Verwendung von gruppensequenziellen Techniken zur Anpassung der Grenzen zur vorzeitigen Beendigung aufgrund bedeutender Wirksamkeit an die tatsächliche Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten, wurde die Studie 214367 (COMET-ICE) vorzeitig beendet. Die primäre Auswertung, die den primären Endpunkt und wichtige sekundäre Endpunkte umfasste, erfolgte sobald für alle bis zu diesem Zeitpunkt randomisierten Patienten die Daten der Tag 29 Visite vorlagen. Die daraus resultierende ITT-Population umfasst 1057 Patienten, mit Studiendaten mindestens bis Tag 29. Diese primäre Auswertung bis Tag 29 bildet die Grundlage für den Zulassungsantrag bei der EMA und führte zur Zulassung von Sotrovimab. Alle randomisierten Patienten wurden bis zu ihrem Besuch in Woche 24 (Ende der Studie) oder ihrem vorzeitigen Ausscheiden beobachtet und ihre Studiendaten dann in der finalen Sicherheitsanalyse (Auswertung Woche 24) ausgewertet und separat berichtet.

Das mediane Alter der Patientenpopulation in der Studie 214367 (COMET-ICE) betrug 53 Jahre und mehr als 60% der Patienten waren adipös mit einem medianen BMI von bei 31 kg/m². Zudem wiesen >99% der Patienten mindestens einen der im Vorfeld bestimmten Risikofaktoren (Alter ≥55 Jahre; Komorbiditäten wie Diabetes, Übergewicht (BMI >30 kg/m²), chronische Nierenerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, moderates bis schweres Asthma) für eine Progression von COVID-19 auf. Dies deckt sich mit den im deutschen Versorgungskontext vom Robert Koch-Institut definierten Risikogruppen für schwere Verläufe wie unter anderem ältere Personen, (stark) adipöse Menschen oder Personen mit bestimmten Vorerkrankungen u.a. von Herzkreislaufsystem, Lunge oder Nieren oder mit Diabetes mellitus ([7]RKI, 2021, S. 13 ff) Entsprechend wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
214367 (COMET-ICE)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels Interactive Web Response System (IWRS). Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem Patienten zugeteilt. Die Patienten wurden zentral, doppelblind mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme Sotrovimab oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Dauer der Symptome (≤3 Tage vs. 4-5 Tage), Alter (≤70 vs. >70 Jahre) und Region (Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien, Rest der Welt). Patienten und behandelnden Personen waren verblindet. Die Untersucher bleiben während der gesamten Studie hinsichtlich der zugeteilten Intervention (Studienmedikation oder besser Behandlungsgruppe) verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, war ein Studienapotheker für Rekonstitution und Abgabe aller Studienmedikamente verantwortlich. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die geplante Interimsanalyse deren Ergebnis zu einer vorzeitigen Beendigung der Studie geführt hat, sowie die verwendete Methodik und Grenzwerte zur Beurteilung der Wirksamkeit waren präspezifiziert und exakt beschrieben. Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des primären Endpunktes, der in dieser Interimanalyse die bedeutende Wirksamkeit zeigte, wurde für die Studienauswertung adjustiert. Daher resultieren auch aus der Interimsanalyse keine sonstigen, endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Darüber hinaus existieren keine weiteren endpunktübergreifende Aspekte, die zu

Verzerrungen führen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingeschätzt.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				Lebensqualität			Unerwünschte Ereignisse				
	Zeit bis zum Tod jedweder Ursache	COVID-19 Progression	Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19	Hospitalisierung	SARS-COV-2 Viruslast	FLU-PRO Plus	SF-12 Hybrid	WPAI	UEs	Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3	SUEs (nicht tödlich / tödlich)	Studienabbruch wegen UEs	UEs von besonderem Interesse
214367 (COMET-ICE)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

In allen verwendeten statistischen Modellen ist die Behandlungsgruppe als unabhängige Variable enthalten, auch wenn dies im Einzelnen in der, in den Tabellen beschriebenen, statistischen Methoden nicht explizit aufgeführt ist.

Die Effekte von Sotrovimab sind in den Auswertungen stets so berechnet, dass Maßzahlen (Hazard Ratio, Odds Ratio und Relatives Risiko) kleiner als eins einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle entsprechen.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

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

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

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
214367 (COMET-ICE)	Der Endpunkt Mortalität wurde erreicht bei Tod jedweder Ursache. Die Zeit bis zum Tod jedweder Ursache wird definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod jedweder Ursache. Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit noch leben, werden am letzten Tag der Beobachtungszeit zensiert, Patienten, die vor dem Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag der Beobachtungszeit aus der Studie ausscheiden, werden zum Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie zensiert. Im Dossier wird die Mortalität wie folgt dargestellt: • Zeit bis zum Tod jedweder Ursache bis Tag 29 • Zeit bis zum Tod jedweder Ursache bis Tag 60 • Zeit bis zum Tod jedweder Ursache bis Tag 90

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
214367 (COMET-ICE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Mortalität wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod jedweder Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Zeit bis zum Tod jedweder Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Bis Tag 29		
	Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (<1)	0
	Zensiert, n (%)	527 (>99)	528 (100)
	Lebend am Tag 29, n (%)	518 (98)	521 (99)
	Zensiert bei Studienabbruch vor Tag 29, n (%)	9 (2)	7 (1)
	Hazard Ratio	0.00	
	95% Konfidenzintervall	(0.00, ∞)	

Studie	**Ergebnisse für Zeit bis zum Tod jedweder Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	p-Wert	0.997	
	Bis Tag 60		
	Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (<1)	0
	Zensiert, n (%)	525 (>99)	528 (100)
	Lebend am Tag 60, n (%)	513 (97)	519 (98)
	Zensiert bei Studienabbruch vor Tag 60, n (%)	12 (2)	9 (2)
	Hazard Ratio	0.00	
	95% Konfidenzintervall	(0.00, ∞)	
	p-Wert	0.995	
	Bis Tag 90		
	Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (<1)	0
	Zensiert, n (%)	525 (>99)	528 (100)
	Lebend am Tag 90, n (%)	512 (97)	519 (98)
	Zensiert bei Studienabbruch vor Tag 90, n (%)	13 (2)	9 (2)
	Hazard Ratio	0.00	
	95% Konfidenzintervall	(0.00, ∞)	
	p-Wert	0.995	
Statistische Methodik	Hinweise: • Patienten, die am Ende der Nachbeobachtung noch lebten, wurden zum jeweiligen Zeitpunkt der Auswertung zensiert. Patienten, die die Studie lebend vor dem jeweiligen Zeitpunkt der Auswertung abgebrochen haben, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert. • Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell.		
Quelle: ([22]GSK, 2021;[23]GSK, 2021)			

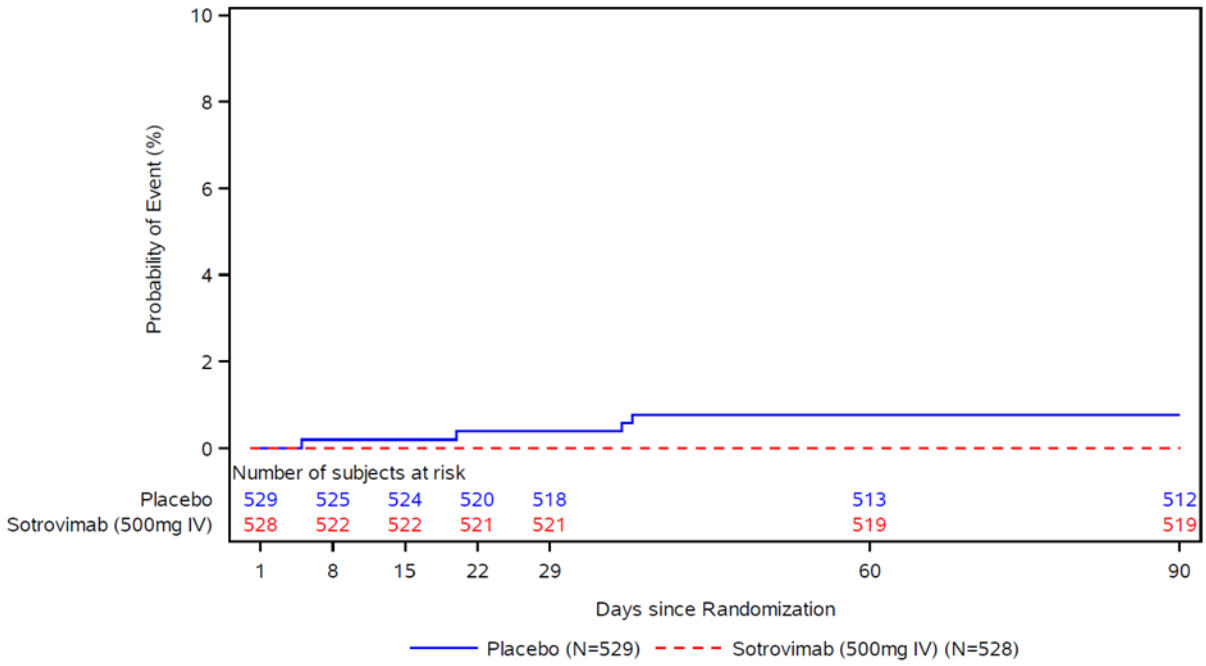

Abbildung 4-2: Zeit bis zur Gesamtmortalität bis Tag29, Tag 60 und Tag 90 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [24]GSK, 2021, Abbildung 2.101)

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jedweder Ursache“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

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

4.3.1.3.1.2 COVID-19 Progression – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von COVID-19 Progression

Studie	Operationalisierung
214367 (COMET-ICE)	Für diesen Endpunkt ergeben sich zwei Operationalisierungen: 1. Eine COVID-19 Progression ist definiert als Hospitalisierung für mehr als 24 Stunden zur akuten Behandlung jeglicher Erkrankung oder Tod jedweder Ursache bis Tag 29. Die Analysepopulation ist die ITT-Population. 2. Eine COVID-19 Progression ist definiert als Hospitalisierung beliebiger Dauer zur akuten Behandlung jeglicher Erkrankung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod jedweder Ursache bis Tag 29. Die Analysepopulation ist die ITT-Population. Die Progression von COVID-19 wurde an den Tagen 8, 15, 22 und 29 festgestellt. Patienten mit fehlenden Daten wurden jeweils als Patienten mit Progression bzw. Ereignis betrachtet. Im Dossier wird eine COVID-19 Progression wie folgt dargestellt: • Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 • Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung beliebiger Dauer oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 • Patienten mit Hospitalisierung >24 Stunden bis Tag 29 • Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer bis Tag 29 • Patienten mit Besuch einer Notaufnahme bis Tag 29 Die Ergebnisse zu den hier nicht dargestellten Auswertungen bis Tag 8, Tag 15 und Tag 22 befinden sich in Anhang 4-G.

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COVID-19 Progression 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
214367 (COMET-ICE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die COVID-19 Progression wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes COVID-19 Progression ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-22: Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod), n (%)	30 (6)	6 (1)
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	29 (5)	6 (1)
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	494 (93)	515 (98)
	Fehlend, n (%) [1]	5 (<1)	7 (1)
	Odds Ratio [2]	0.36	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 0.69)	
	p-Wert	0.003	
	Relatives Risiko [3]	0.38	

Studie	**Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	95% Konfidenzintervall	(0.20, 0.70)	
	p-Wert	0.003	
	Absolute Risikodifferenz	-4.15	
	95% Konfidenzintervall	(-6.65, -1.66)	
	p-Wert [4]	0.002	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Patienten mit Progression betrachtet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Zu [2] und [3]: Die Analyse wurde mit den Kovariaten Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse. • Die Patienten wurden in jeder Unterkategorie der Progression gezählt, die bis zum fraglichen Zeitpunkt auftrat, und können daher in mehr als einer Kategorie enthalten sein.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den primären Endpunkt „Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod)" bis Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Die Auswertung des primären Endpunkts bei der Interimanalyse hat, wegen bedeutender Wirksamkeit gemäß den präspezifizierten Grenzen, zur vorzeitigen Beendigung der Studie geführt. Die Ergebnisse der Interimanalyse (583 Patienten für die Wirksamkeit) und der primären Studienauswertung (1057 Patienten, ITT Population) sind, mit einem relativen Risikoverhältnis (Relative Risk Ratio) von 0.15 (95% KI (0.04, 0.48), p=0.002) für die Interimanalyse und 0.21 (95% KI (0.09, 0.50), p<0.001, adjustiertes α=2.758%) in der primären Studienauswertung, konsistent.

Tabelle 4-23: Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung beliebiger Dauer oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod, n (%)	39 (7)	13 (2)
	Hospitalisierung, n (%)	29 (5)	7 (1)
	Besuch einer Notaufnahme, n (%)	10 (2)	6 (1)
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Lebend und keine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme, n (%)	485 (92)	508 (96)
	Fehlend, n (%) [1]	5 (<1)	7 (1)
	Odds Ratio [2]	0.43	
	95% Konfidenzintervall	(0.25, 0.75)	
	p-Wert	0.003	
	Relatives Risiko [3]	0.46	
	95% Konfidenzintervall	(0.27, 0.76)	
	p-Wert	0.003	
	Absolute Risikodifferenz	-4.53	
	95% Konfidenzintervall	(-7.39, -1.67)	
	p-Wert [4]	0.003	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Progression betrachtet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Zu [2] und [3]: Die Analyse wurde mit den Kovariaten Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		

Studie	**Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung beliebiger Dauer oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	• Die Patienten wurden in jeder Unterkategorie der Progression gezählt, die bis zum fraglichen Zeitpunkt auftrat, und können daher in mehr als einer Kategorie enthalten sein.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.3)			

Die Studie 214367(COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Patienten mit Progression von COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod)“ bis Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-24: Patienten mit Hospitalisierung >24 Stunden bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Patienten mit Hospitalisierung >24 Stunden bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	29 (5)	6 (1)
	Nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	494 (93)	515 (98)
	Fehlend, n (%) [1]	6 (1)	7 (1)
	Odds Ratio [2]	0.36	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 0.68)	
	p-Wert	0.002	
	Relatives Risiko [3]	0.37	
	95% Konfidenzintervall	(0.20, 0.70)	
	p-Wert	0.002	
	Absolute Risikodifferenz	-4.15	
	95% Konfidenzintervall	(-6.65, -1.66)	
	p-Wert [4]	0.002	
Statistische Methodik	[1] Bei Patienten mit fehlenden Daten wurde davon ausgegangen, dass sie den Endpunkt erreicht hatten. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Patienten mit Hospitalisierung >24 Stunden" bis Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-25: Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Hospitalisierung, n (%)	29 (5)	7 (1)
	Nicht hospitalisiert, n (%)	494 (93)	514 (97)
	Fehlend, n (%) [1]	6 (1)	7 (1)
	Odds Ratio [2]	0.38	
	95% Konfidenzintervall	(0.20, 0.72)	
	p-Wert	0.004	
	Relatives Risiko [3]	0.40	
	95% Konfidenzintervall	(0.22, 0.74)	
	p-Wert	0.004	
	Absolute Risikodifferenz	-3.96	
	95% Konfidenzintervall	(-6.49, -1.44)	
	p-Wert [4]	0.004	
Statistische Methodik	[1] Bei Patienten mit fehlenden Daten wurde davon ausgegangen, dass sie den Endpunkt erreicht hatten. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.4)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer" bis Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-26: Patienten mit Besuch einer Notaufnahme bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Patienten mit Besuch einer Notaufnahme bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Besuch einer Notaufnahme, n (%)	10 (2)	6 (1)
	Kein Besuch einer Notaufnahme, n (%)	508 (96)	514 (97)
	Fehlend, n (%) [1]	11 (2)	8 (2)
	Odds Ratio [2]	0.66	
	95% Konfidenzintervall	(0.33, 1.31)	
	p-Wert	0.235	
	Relatives Risiko [3]	0.67	
	95% Konfidenzintervall	(0.34, 1.30)	
	p-Wert	0.235	
	Absolute Risikodifferenz	-1.32	
	95% Konfidenzintervall	(-3.47, 0.84)	
	p-Wert [4]	0.303	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Patienten mit Besuch einer Notaufnahme betrachtet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.5)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Patienten mit Besuch einer Notaufnahme" bis Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Die Einzelkomponente „Tod jedweder Ursache" ist im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 „Mortalität" separat dargestellt.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.3 Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19

Studie	Operationalisierung
214367 (COMET-ICE)	Eine schwere respiratorische COVID-19 wurde durch den Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff entweder über eine Nasenkanüle, eine Gesichtsmaske, High-Flow-Sauerstoffgeräte oder eine nicht-invasive Beatmung definiert. Eine kritische respiratorische COVID-19 liegt vor, wenn eine invasive mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) benötigt wird. Folgende Kategorien wurden definiert: • Kategorie 1: Raumluft • Kategorie 2: Nasenkanüle/Gesichtsmaske mit niedrigem Durchfluss • Kategorie 3: Maske ohne Wiederbeatmung oder Hochfluss-Nasenkanüle/nichtinvasive Beatmung (einschließlich kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck-unterstützung) • Kategorie 4: Mechanische Beatmung / ECMO Patienten, die vor Tag 29 versterben, ohne zuvor zusätzlichen Sauerstoff erhalten zu haben, gelten als Patienten, die den Endpunkt erreicht haben (Composite Estimates Strategie). Die Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 wurden an Tag 8, 15, 22 und 29 erhoben. Das Relative Risiko wird mit Hilfe eines Poisson- Modells berechnet, mit Behandlung als erklärende Variable Das Odds Ratio wird mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells berechnet, mit Behandlung als erklärende Variable. Zur Berechnung des p-Werts für die absolute Risikodifferenz wird der exakte Test nach Fisher herangezogen. Entsprechende Wald 95% KIs werden ebenfalls berechnet Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen COVID-19 bis Tag 29 Die Ergebnisse zu den hier nicht dargestellten Auswertungen bis Tag 8, Tag 15 und Tag 22 befinden sich in Anhang 4-G.

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 Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
214367 (COMET-ICE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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: Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	495 (94)	514 (97)
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)	28 (5)	7 (1)

Studie	**Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	12 (2)	7 (1)
	Kategorie 3 [3], n (%)	10 (2)	0
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	4 (<1)	0
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Fehlend, n (%) [5]	6 (1)	7 (1)
	Odds Ratio [6]	0.40	
	95% Konfidenzintervall	(0.21, 0.75)	
	p-Wert	0.005	
	Relatives Risiko [7]	0.41	
	95% Konfidenzintervall	(0.23, 0.76)	
	p-Wert	0.005	
	Absolute Risikodifferenz	-3.78	
	95% Konfidenzintervall	(-6.27, -1.28)	
	p-Wert [8]	0.005	
Statistische Methodik	[1] Der Status aller Patienten bei der Aufnahme ist Kategorie 1: Raumluft. [2] Kategorie 2: Nasenkanüle/Gesichtsmaske mit niedrigem Durchfluss [3] Kategorie 3: Maske ohne Wiederbeatmung oder Hochfluss-Nasenkanüle/ nichtinvasive Beatmung (einschließlich kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck-unterstützung) [4] Kategorie 4: Mechanische Beatmung/ECMO [5] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Patienten mit Entwicklung einer schwerer und/oder kritischen COVID-19 betrachtet. [6] logistischer Regression [7] Poisson-Modell [8] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Zu [2] und [3]: Die Analyse wurde mit den Kovariaten Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse. • Die Patienten wurden der ungünstigsten Kategorie, die sie bis zu diesem Zeitpunkt angegeben haben, zugeordnet.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.6)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen COVID-19“ bis Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.4 Endpunkte zu Hospitalisierung – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
214367 (COMET-ICE)	Patienten die aufgrund von nicht-respiratorischen Komplikationen von COVID-19 bis Tag 29 bzw. Tag 90, mit beliebiger Dauer, hospitalisiert, wurden. Ein Krankenhausaufenthalt wurde als nicht durch respiratorische Komplikationen bedingt definiert, wenn zu keinem Zeitpunkt während des stationären Aufenthalts eine Sauerstoffzufuhr erfolgte. Es wird die Gesamtdauer der Hospitalisierung mit beliebiger Dauer im Zeitraum bis Tag 29 (an Tag 8, 15, 22, 29) bzw. Tag 90 erfasst (stetiger Endpunkt). Die Analysepopulation ist die ITT-Population. Es wird die Gesamtanzahl von Tagen am Beatmungsgerät im Zeitraum bis Tag 29 bzw. Tag 90 erfasst (stetiger Endpunkt). Die Analysepopulation ist die ITT-Population. Es wird die Gesamtanzahl von Tagen auf der Intensivstation im Zeitraum bis Tag 29 bzw. Tag 90 erfasst (stetiger Endpunkt). Die Analysepopulation ist die ITT-Population. Im Dossier wird eine Hospitalisierung wie folgt dargestellt: • Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19 bis Tag 29 bzw. Tag 90 • Dauer (Tage) der Hospitalisierung beliebiger Dauer bis Tag 29 bzw. Tag 90 • Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 29 bzw. Tag 90 • Dauer (Tage) am Beatmungsgerät (Mechanische Beatmung / ECMO) bis Tag 29 bzw. Tag 90 Die Ergebnisse zu den hier nicht dargestellten Auswertungen bis Tag 8, Tag 15 und Tag 22 sowie weitere Auswertungen zur Anzahl und Dauer der Aufenthalte und unvollständigem Follow-up befinden sich in Anhang 4-G.

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 Hospitalisierung 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
214367 (COMET-ICE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Hospitalisierung wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Hospitalisierung ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkte zu Hospitalisierung bis Tag 29 - RCT

Tabelle 4-32: Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Hospitalisierung aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen und/oder Tod, n (%)	6 (1)	4 (<1)
	Hospitalisierung aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen, n (%)	4 (<1)	4 (<1)
	Tod, n (%)	2 (<1)	0

Studie	**Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	Lebend und nicht hospitalisiert aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen, n (%)	514 (97)	516 (98)
	Fehlend, n (%) [1]	9 (2)	8 (2)
	Odds Ratio [2]	0.80	
	95% Konfidenzintervall	(0.37, 1.72)	
	p-Wert	0.563	
	Relatives Risiko [3]	0.80	
	95% Konfidenzintervall	(0.38, 1.70)	
	p-Wert	0.563	
	Absolute Risikodifferenz	-0.56	
	95% Konfidenzintervall	(-2.46, 1.34)	
	p-Wert [4]	0.698	
Statistische Methodik	[1] Bei Patienten mit fehlenden Daten wurde davon ausgegangen, dass sie den Endpunkt erreicht hatten. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.7)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Patienten mit Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19“ bis Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Dauer (Tage) der Hospitalisierung beliebiger Dauer bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Dauer (Tage) der Hospitalisierung beliebiger Dauer bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Anzahl der hospitalisierten Patienten, n (%) [1]	29 (5)	7 (1)
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	30	7
	Mittelwert	10.0	7.7
	SD	7.49	5.25
	Median	6.5	7.0
	IQR	5.0 - 16.0	3.0 - 11.0
	Min/Max	2 / 25	1 / 16
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	529	528
	Mittelwert	0.6	0.1
	SD	2.90	1.05
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 25	0 / 16
	LS Mean (95% KI)	0.6 (0.4, 0.8)	0.1 (-0.1, 0.3)
	Differenz	-0.5	
	95% Konfidenzintervall	(-0.7, -0.2)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.2 (-0.3, -0.1)	

Studie	**Ergebnisse für Dauer (Tage) der Hospitalisierung beliebiger Dauer bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von >24 Stunden galt als ein separater Krankenhausaufenthalt. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als hospitalisiert. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die im Krankenhaus verbrachte Zeit wird ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 29 erhoben.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 2.37;[22]GSK, 2021, Tabelle 22.13)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Dauer (Tage) der Hospitalisierung beliebiger Dauer" bis Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse zur Anzahl und Dauer der Aufenthalte sowie unvollständigem Follow-up befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-34: Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Anzahl der Patienten auf der Intensivstation, n (%) [1]	9 (2)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	10	0
	Mittelwert	15.8	NBB
	SD	7.30	NBB
	Median	14.5	NBB
	IQR	9.0 - 24.0	NBB
	Min/Max	6 / 25	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		

Studie	**Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	n	529	528
	Mittelwert	0.3	0.0
	SD	2.36	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 25	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.3 (0.2, 0.4)	0.0 (-0.1, 0.1)
	Differenz	-0.3	
	95% Konfidenzintervall	(-0.5, -0.1)	
	p-Wert	0.004	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.2 (-0.3, -0.1)	
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von >24 Stunden galt als ein separater Aufenthalt auf der Intensivstation. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als auf der Intensivstation. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die auf der Intensivstation verbrachte Zeit wird ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 29 erhoben.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 2.36;[22]GSK, 2021, Tabelle 22.12)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Dauer (Tage) auf der Intensivstation" bis Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse zur Anzahl und Dauer der Aufenthalte sowie unvollständigem Follow-up befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-35: Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Anzahl der Patienten am Beatmungsgerät, n (%) [1]	4 (<1)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	6	0
	Mittelwert	16.3	NBB
	SD	6.35	NBB
	Median	16.0	NBB
	IQR	10.0 – 22.0	NBB
	Min/Max	9 / 25	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	529	528
	Mittelwert	0.2	0.0
	SD	1.84	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 25	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.2 (0.1, 0.3)	0.0 (-0.1, 0.1)
	Differenz	-0.2	
	95% Konfidenzintervall	(-0.3, 0.0)	
	p-Wert	0.021	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.1 (-0.3, 0.0)	

Studie	**Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von mehr als 24 Stunden galt als separate Beatmungsperiode. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als beatmet. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die Dauer am Beatmungsgerät wurde ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 29 erhoben.	
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 2.35;[22]GSK, 2021, Tabelle 22.11)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Dauer (Tage) am Beatmungsgerät" bis Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse zur Anzahl und Dauer der Aufenthalte sowie unvollständigem Follow-up befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkte zu Hospitalisierung bis Tag 90 - RCT

Tabelle 4-36: Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Population	**ITT**	
N	**529**	**528**
Anzahl der hospitalisierten Patienten, n (%) [1]	31 (6)	11 (2)
Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
n	32	11
Mittelwert	18.5	10.6
SD	26.81	14.33
Median	6.0	5.0
IQR	4.0 - 13.5	3.0 - 14.0
Min/Max	2 / 86	1 / 51

Studie	**Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	529	528
	Mittelwert	1.1	0.2
	SD	7.85	2.49
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 86	0 / 51
	LS Mean (95% KI)	1.1 (0.6, 1.6)	0.2 (-0.3, 0.7)
	Differenz	-0.9	
	95% Konfidenzintervall	(-1.6, -0.2)	
	p-Wert	0.013	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.2 (-0.3, 0.0)	
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von >24 Stunden galt als ein separater Krankenhausaufenthalt. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als hospitalisiert. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die im Krankenhaus verbrachte Zeit wird ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 90 erhoben.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.5;[24]GSK, 2021, Tabelle 2.106)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Dauer (Tage) der Hospitalisierung" bis Tag 90 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse zur Anzahl und Dauer der Aufenthalte sowie unvollständigem Follow-up befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-37: Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Anzahl der Patienten auf der Intensivstation, n (%) [1]	9 (2)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	10	0
	Mittelwert	41.4	NBB
	SD	33.95	NBB
	Median	30.5	NBB
	IQR	9.0 - 77.0	NBB
	Min/Max	6 /86	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	529	528
	Mittelwert	0.8	0.0
	SD	7.18	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 86	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.8 (0.3, 1.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
	Differenz	-0.8	
	95% Konfidenzintervall	(-1.4, -0.2)	
	p-Wert	0.013	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.2 (-0.3, 0.0)	

Studie	**Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von >24 Stunden galt als ein separater Aufenthalt auf der Intensivstation. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als auf der Intensivstation. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die auf der Intensivstation verbrachte Zeit wird ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 90 erhoben.	
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.4;[24]GSK, 2021, Tabelle 2.105)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Dauer (Tage) auf der Intensivstation" bis Tag 90 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse zur Anzahl und Dauer der Aufenthalte sowie unvollständigem Follow-up befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-38: Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Anzahl der Patienten am Beatmungsgerät, n (%) [1]	4 (<1)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	6	0
	Mittelwert	61.3	NBB
	SD	28.67	NBB
	Median	74.0	NBB
	IQR	48.0 - 77.0	NBB
	Min/Max	9 / 86	NBB

Studie	**Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	529	528
	Mittelwert	0.7	0.0
	SD	7.07	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 86	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.7 (0.3, 1.1)	0.0 (-0.4, 0.4)
	Differenz	-0.7	
	95% Konfidenzintervall	(-1.3, -0.1)	
	p-Wert	0.025	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.1 (-0.3, 0.0)	
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von mehr als 24 Stunden galt als separate Beatmungsperiode. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als beatmet. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die Dauer am Beatmungsgerät wurde ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 90 erhoben.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.3;[24]GSK, 2021, Tabelle 2.103)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Dauer (Tage) am Beatmungsgerät" bis Tag 90 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse zur Anzahl und Dauer der Aufenthalte sowie unvollständigem Follow-up befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.5 Endpunkte zu SARS-CoV-2 Viruslast – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von SARS-CoV-2 Viruslast

Studie	Operationalisierung
214367 (COMET-ICE)	Die Verringerung der SARS-CoV-2 Virusausscheidung wurde anhand der Veränderung der nasalen SARS-CoV2-Viruslast zu Baseline an Tag 5, 8, 11, 15, 22 und 29 ermittelt. Die Auswertung der nasalen SARS-CoV2-Viruslast an Tag 8 stand als sekundärer Endpunkt an zweiter Stelle der prä-spezifizierten Testhierarchie. Die Auswertung erfolgte für die Virologie-Population (VIR), die alle Patienten der ITT umfasst für die ein vom Zentrallabor als quantifizierbar bestätigter Nasenabstich zur Ermittlung der Viruslast an Tag 1 vorlag. Die Auswertung der SARS-CoV-2 Viruslast im Blut erfolgte an Tag 8, 15 und 29 für die ITT-Population. Die Viruslast wurde vor der Zusammenfassung und Analyse log10-transformiert. Im Dossier wird eine SARS-CoV-2 Viruslast wie folgt dargestellt: • Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast bis Tag 8 bzw. Tag 29 • Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test bis Tag 29 • Veränderung der SARS-CoV-2 Viruslast im Blut bis Tag 8 bzw. Tag 29 • Die Ergebnisse zu den hier nicht dargestellten Auswertungen von Baseline bis Tag 5, Tag 11, Tag 15 und Tag 22 befinden sich in Anhang 4-G.

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SARS-CoV-2 Viruslast 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
214367 (COMET-ICE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die SARS-CoV-2 Viruslast wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse der nasalen Viruslast erfolgte auf Basis der Virologie-Population, die Analyse der Viruslast im Blut erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes SARS-CoV-2 Viruslast ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.5.1 Nasale SARS-CoV-2 Viruslast - RCT

Tabelle 4-41: Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**VIR**	
	N	**385**	**369**
	Baseline		
	n	385	369
	Mittelwert	6.645	6.535
	SD	1.6632	1.6331
	Median	6.824	6.609
	Min/Max	3.367 / 9.941	3.373 / 9.985
	Tag 8		
	n	323	316
	Mittelwert	4.276	3.989

Studie	**Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	SD	1.3646	1.1913
	Median	3.939	3.554
	Min/Max	2.873 / 8.416	2.873 / 8.231
	Tag 29		
	n	323	312
	Mittelwert	3.038	3.017
	SD	0.3927	0.3861
	Median	2.873	2.873
	Min/Max	2.873 / 5.825	2.873 / 6.178
	Veränderung zu Baseline bis Tag 8		
	n [1]	373	364
	n [2]	323	316
	LS Mean (95% KI)	4.221 (4.105, 4.337)	3.966 (3.849, 4.083)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-2.353 (-2.469, -2.237)	-2.608 (-2.725, -2.491)
	Differenz	-0.255	
	95% Konfidenzintervall	(-0.420, -0.090)	
	p-Wert	0.003	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.240 (-0.395, -0.084)	
	Veränderung zu Baseline bis Tag 29		
	n [1]	373	364
	n [2]	323	312
	LS Mean (95% KI)	3.046 (3.005, 3.086)	3.027 (2.986, 3.067)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-3.529 (-3.569, -3.489)	-3.547 (-3.588, -3.507)
	Differenz	-0.019	
	95% Konfidenzintervall	(-0.076, 0.038)	
	p-Wert	0.520	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.051 (-0.207, 0.105)	

Studie	**Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Baselinewert, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 2.18;[22]GSK, 2021, Tabelle 22.8)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „nasale SARS-CoV-2 Viruslast" einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab an Tag 8, jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle an Tag 29.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „nasale SARS-CoV-2 Viruslast" basierend auf dem Viruslast Datenstand der finalen Auswertung Woche 24 (04. Februar 2022) zeigt vergleichbare Ergebnisse, mit statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten von Sotrovimab an Tag 5, Tag 8 und Tag 22. Die Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.5.2 Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test bis Tag 29 – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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: Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**VIR**	
	N	**385**	**369**
	Negative SARS-CoV-2 Viruslast, n (%)	259 (67)	263 (71)
	Zensiert, n (%)	126 (33)	106 (29)
	Hazard Ratio [1]	0.96	
	95% Konfidenzintervall	(0.81, 1.14)	
	p-Wert	0.640	
Statistische Methodik	[1] Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Hinweis: Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.9)			

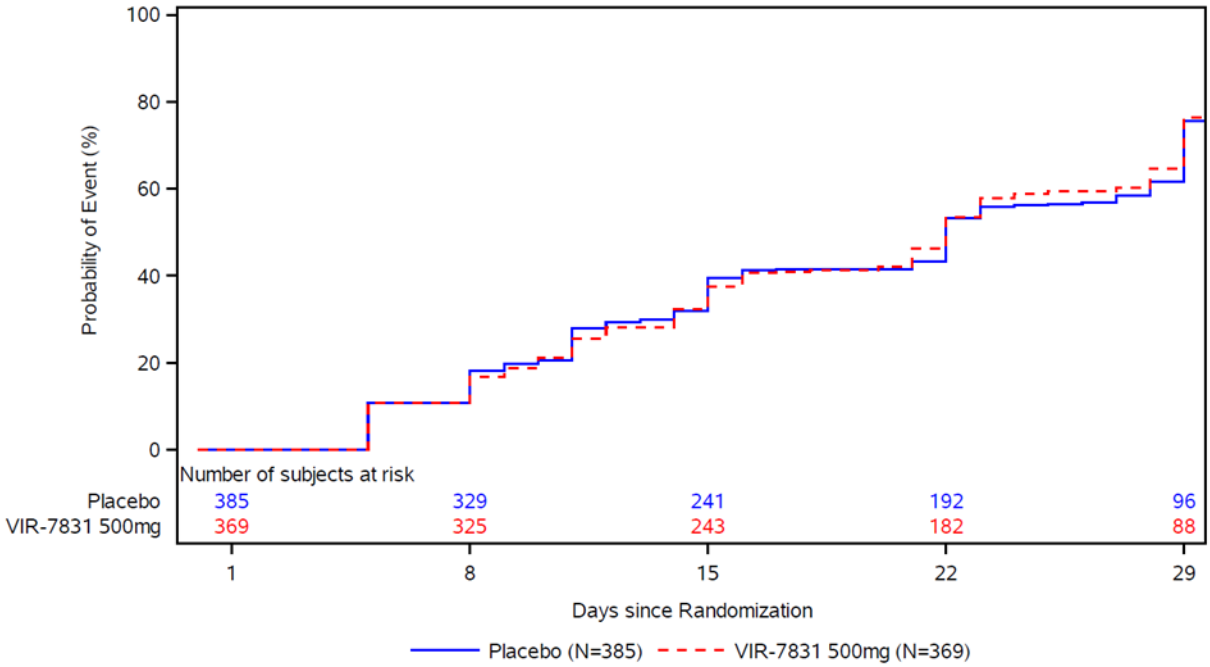

Abbildung 4-3: Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test bis Tag 29 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 2.19)

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test“ bis Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test“ bis Tag 29 basierend auf dem Datenstand der finalen Auswertung Woche 24 (04. Februar 2022) zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle. Dieses Ergebnis befindet sich in Anhang 4-G.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.5.3 SARS-CoV-2 Viruslast im Blut - RCT

Tabelle 4-43: Veränderung SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

Studie	**Veränderung SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	483	475
	Mittelwert	2.682	2.688
	SD	0.0467	0.0775
	Median	2.676	2.676
	Min/Max	2.676 / 3.333	2.676 / 3.899
	Tag 8		

Studie	**Veränderung SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	n	55	62
	Mittelwert	2.692	2.676
	SD	0.0690	0.0000
	Median	2.676	2.676
	Min/Max	2.676 / 2.977	2.676 / 2.676
	Tag 29		
	n	65	70
	Mittelwert	2.676	2.676
	SD	0.0000	0.0000
	Median	2.676	2.676
	Min/Max	2.676 / 2.676	2.676 / 2.676
	Veränderung zu Baseline bis Tag 8		
	n	20	22
	LS Mean (95% KI)	2.714 (2.690, 2.739)	2.668 (2.645, 2.691)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.077 (-0.102, -0.053)	-0.124 (-0.147, -0.101)
	Differenz	-0.046	
	95% Konfidenzintervall	(-0.080, -0.012)	
	p-Wert	0.009	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.848 (-1.480, -0.216)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit der Kovariaten Baselinewert durchgeführt. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.1;[24]GSK, 2021, Tabelle 2.115)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „SARS-CoV-2 Viruslast im Blut" einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab an Tag 8.

Ergebnisse für die Auswertungen bis Tag 29 konnten mit dem verwendeten Modell nicht berechnet werden, da alle vorliegenden Werte unterhalb der Quantifizierungsgrenze (LLQ) lagen.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.6 Endpunkte zu FLU-PRO Plus – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von FLU-PRO Plus

Studie	Operationalisierung
214367 (COMET-ICE)	Der FLU-PRO (Influenza Patient-Reported Outcome Questionnaire) Plus ist ein Instrument zur Erfassung von Patientendaten, mit dem die Symptome von viralen Atemwegsinfektionen insgesamt und für 7 Körpersysteme (Nase, Rachen, Augen, Brustkorb/Atmung, Gastrointestinal Körper/Systemisch, Sinne) ,bewertet werden. Die Patienten gaben das Vorhandensein und den Schweregrad von COVID-19 Symptomen selbst an, indem sie einen an COVID-19 angepassten FLU-PRO Plus-Fragebogen ausfüllten. Der Fragebogen wurde, sofern verfügbar, von Tag 1 bis Tag 21 täglich, sowie an Tag 29, Woche 8 und Woche 12 ausgefüllt. Die Fragen nach den COVID-19 Symptomen beziehen sich auf die jeweils letzten 24 Stunden vor dem Ausfüllen des Fragebogens. Die Auswertungen der Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem FLU-PRO Plus, wurden bis Tag 7, 14 und 21, dem Zeitraum der täglichen Erhebung, durchgeführt. Die durchschnittliche Veränderung gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus bis Tag 7 stand als sekundärer Endpunkt an vierter Stelle der prä-spezifizierten Testhierarchie. Als Responsekriterium für FLU-PRO Plus Responder wurde 0.6 Punkte (eine Veränderung im Vergleich zu Baseline um ≤-0.6 entspricht einer Verbesserung) gewählt, das gemäß den Vorgaben 15% der Skala des FLU-PRO Plus entspricht. Ein anhaltendes Ansprechen lag vor, wenn das Ansprechen über eine Zeitraum von mindestens 48 Studnen gezeigt werden konnte. Im Dossier werden die Ergebnisse zum FLU-PRO Plus wie folgt dargestellt: • Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus • Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus • Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus • Patienten mit anhaltender (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus • Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder • Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus Die Ergebnisse zu den hier nicht dargestellten Visiten, den absoluten Werten der AUC sowie den absoluten Werten der Mittelwerte befinden sich in Anhang 4-G.

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FLU-PRO Plus 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
214367 (COMET-ICE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der FLU-PRO Plus wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Aufgrund der Rücklaufquote <70% ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und damit ein niedriges Verzerrungspotential nur für Analysen erfüllt, die auf der individuellen Erfüllung eines Responsekriteriums basieren, da für diese Analysen fehlende Werte als Nicht-Response gewertet werden und somit alle Patienten in die Analysen einbezogen werden. Für diese Analysen des FLU-PRO Plus ergibt sich daher kein Hinweis auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Für die Analysen der Veränderung des FLU-PRO Plus im Vergleich zu Baseline ist aufgrund einer Rücklaufquote von <70% die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht erfüllt und das Verzerrungspotential wird als hoch eingeschätzt.

Tabelle 4-46: Status der FLU-PRO Plus Fragebögen (Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Status der FLU-PRO Plus Fragebögen (Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Tag 1		
	n	529	528
	Verfügbar, n (%)	437 (83)	446 (84)

Studie	**Status der FLU-PRO Plus Fragebögen (Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	Unvollständig, n (%)	2 (<1)	0
	Fehlend, n (%) [1]	90 (17)	82 (16)
	Tag 7		
	n	525	522
	Verfügbar, n (%)	292 (56)	296 (57)
	Unvollständig, n (%)	2 (<1)	2 (<1)
	Fehlend, n (%) [1]	231 (44)	224 (43)
	Tag 14		
	n	524	522
	Verfügbar, n (%)	288 (55)	265 (51)
	Unvollständig, n (%)	0	0
	Fehlend, n (%) [1]	236 (45)	257 (49)
	Tag 21		
	n	520	521
	Verfügbar, n (%)	250 (48)	262 (50)
	Unvollständig, n (%)	1 (<1)	0
	Fehlend, n (%) [1]	269 (52)	259 (50)
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.16)			

Die zusätzlichen Ergebnisse der weiteren Tage und Körpersysteme befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.6.1 Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome – RCT

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

Tabelle 4-47: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung der AUC zu Baseline bis Tag 7		
	n	399	412
	LS Mean (95% KI)	-1.98 (-2.20, -1.76)	-3.05 (-3.27, -2.83)
	Differenz	-1.07	
	95% Konfidenzintervall	(-1.38, -0.76)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.48 (-0.62, -0.34)	
	Veränderung der AUC zu Baseline bis Tag 21		
	n	345	379
	LS Mean (95% KI)	-13.34 (-14.03, -12.64)	-16.42 (-17.09, -15.76)
	Differenz	-3.09	
	95% Konfidenzintervall	(-4.05, -2.12)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.47 (-0.62, -0.32)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore“ für Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-48: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Nase), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Nase), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 7		
	n	401	412
	LS Mean (95% KI)	-2.20 (-2.49, -1.91)	-3.06 (-3.34, -2.77)
	Differenz	-0.86	
	95% Konfidenzintervall	(-1.26, -0.45)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.29 (-0.43, -0.15)	
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 21		
	n	347	379
	LS Mean (95% KI)	-14.73 (-15.58, -13.87)	-16.95 (-17.77, -16.13)
	Differenz	-2.22	
	95% Konfidenzintervall	(-3.41, -1.04)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.27 (-0.42, -0.13)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Nase), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus“ für Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-49: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Rachen), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Rachen), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 7		
	n	401	412
	LS Mean (95% KI)	-2.16 (-2.44, -1.87)	-3.03 (-3.31, -2.75)
	Differenz	-0.88	
	95% Konfidenzintervall	(-1.28, -0.48)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [1]	-0.30 (-0.44, -0.16)	
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 21		
	n	347	379
	LS Mean (95% KI)	-12.78 (-13.58, -11.98)	-15.35 (-16.11, -14.58)
	Differenz	-2.57	
	95% Konfidenzintervall	(-3.68, -1.46)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [1]	-0.34 (-0.48, -0.19)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges’ g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Hinweis: Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Rachen), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus“ für Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-50: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Augen), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Augen), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 7		
	n	401	412
	LS Mean (95% KI)	-1.54 (-1.81, -1.27)	-2.33 (-2.59, -2.06)
	Differenz	-0.79	
	95% Konfidenzintervall	(-1.17, -0.41)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [1]	-0.28 (-0.42, -0.15)	
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 21		
	n	347	379
	LS Mean (95% KI)	-9.76 (-10.56, -8.95)	-12.07 (-12.83, -11.30)
	Differenz	-2.31	
	95% Konfidenzintervall	(-3.42, -1.20)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [1]	-0.30 (-0.45, -0.16)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges’ g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Hinweis: Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Augen), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus“ für Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-51: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Brustkorb/Atmung), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Brustkorb/Atmung), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 7		
	n	401	412
	LS Mean (95% KI)	-1.30 (-1.56, -1.04)	-2.60 (-2.86, -2.35)
	Differenz	-1.30	
	95% Konfidenzintervall	(-1.66, -0.93)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [1]	-0.49 (-0.63, -0.35)	
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 21		
	n	347	379
	LS Mean (95% KI)	-11.05 (-11.91, -10.19)	-15.27 (-16.09, -14.44)
	Differenz	-4.22	
	95% Konfidenzintervall	(-5.41, -3.02)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [1]	-0.52 (-0.66, -0.37)	

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Brustkorb/Atmung), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.	
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.1)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Brustkorb/Atmung), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus" für Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-52: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gastrointestinal), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gastrointestinal), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**
	N	**529**	**528**
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 7	
	n	399	412
	LS Mean (95% KI)	-1.47 (-1.69, -1.25)	-2.15 (-2.36, -1.93)
	Differenz	-0.68	
	95% Konfidenzintervall	(-0.98, -0.37)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.31 (-0.44, -0.17)	

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gastrointestinal), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 21		
	n	345	379
	LS Mean (95% KI)	-9.17 (-9.76, -8.58)	-11.03 (-11.59, -10.47)
	Differenz	-1.86	
	95% Konfidenzintervall	(-2.67, -1.05)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.33 (-0.48, -0.19)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gastrointestinal), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus" für Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-53: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Körper/Systemisch), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Körper/Systemisch), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 7		
	n	400	412
	LS Mean (95% KI)	-2.55 (-2.83, -2.27)	-3.88 (-4.16, -3.60)
	Differenz	-1.33	
	95% Konfidenzintervall	(-1.73, -0.93)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.46 (-0.60, -0.32)	
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 21		
	n	346	379
	LS Mean (95% KI)	-16.87 (-17.71, -16.03)	-20.45 (-21.26, -19.65)
	Differenz	-3.59	
	95% Konfidenzintervall	(-4.75, -2.42)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.45 (-0.60, -0.30)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Körper/Systemisch), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus" für Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-GAnhang 4-G.

Tabelle 4-54: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Sinne), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Sinne), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 7		
	n	399	412
	LS Mean (95% KI)	-0.10 (-0.28, 0.07)	-0.55 (-0.73, -0.38)
	Differenz	-0.45	
	95% Konfidenzintervall	(-0.70, -0.21)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.25 (-0.39, -0.11)	
	Veränderung der AUC zu Baseline an Tag 21		
	n	345	379
	LS Mean (95% KI)	-3.32 (-3.95, -2.68)	-4.85 (-5.46, -4.24)
	Differenz	-1.53	
	95% Konfidenzintervall	(-2.41, -0.65)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.25 (-0.40, -0.11)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Sinne), gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus" für Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-55: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	437	446
	Mittelwert	1.23	1.22
	SD	0.705	0.740
	Median	1.16	1.08
	Min/Max	0.0 / 3.7	0.0 / 4.0
	Tag 7		
	n	470	463
	Mittelwert	0.75	0.52
	SD	0.609	0.595
	Median	0.63	0.34
	Min/Max	0.0 / 3.0	0.0 / 4.0
	Tag 21		
	n	409	433
	Mittelwert	0.29	0.21
	SD	0.429	0.345
	Median	0.13	0.06
	Min/Max	0.0 / 2.8	0.0 / 3.2
	Veränderung zu Baseline an Tag 7		
	n	399	412
	LS Mean (95% KI)	0.73 (0.68, 0.77)	0.51 (0.46, 0.56)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.51 (-0.56, -0.46)	-0.73 (-0.78, -0.68)
	Differenz	-0.22	
	95% Konfidenzintervall	(-0.29, -0.15)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.44 (-0.58, -0.30)	

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Veränderung zu Baseline an Tag 21		
	n	345	379
	LS Mean (95% KI)	0.28 (0.24, 0.32)	0.21 (0.17, 0.25)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.96 (-1.00, -0.92)	-1.03 (-1.07, -0.99)
	Differenz	-0.07	
	95% Konfidenzintervall	(-0.13, -0.02)	
	p-Wert	0.010	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.19 (-0.34, -0.05)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.7;[22]GSK, 2021, Tabelle 24.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gesamtscore), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus" an Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

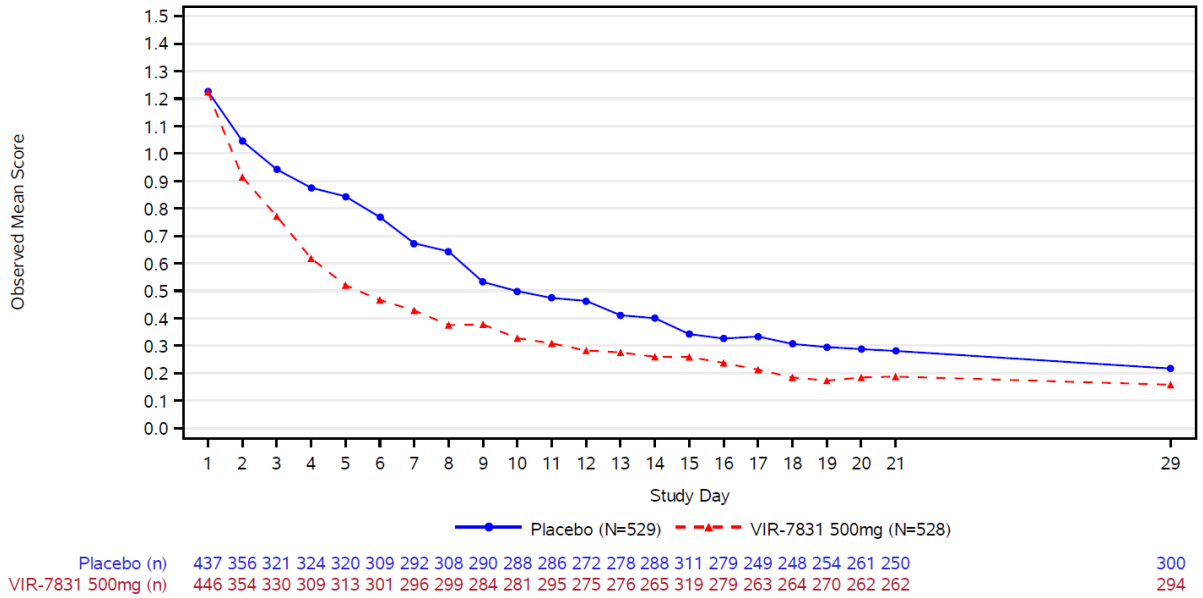

Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der im Zeitraum bis Tag 14, in dem die COVID-19 Symptome auch bei leichten Verläufen auftreten, am ausgeprägtesten ist und sich dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag allmählich verringert.

Tabelle 4-56: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Nase), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Nase), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung zu Baseline an Tag 7		
	n	401	412
	LS Mean (95% KI)	0.78 (0.72, 0.85)	0.60 (0.54, 0.67)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.59 (-0.66, -0.53)	-0.77 (-0.84, -0.71)
	Differenz	-0.18	
	95% Konfidenzintervall	(-0.27, -0.09)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.28 (-0.42, -0.14)	

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Nase), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Veränderung zu Baseline an Tag 21		
	n	347	379
	LS Mean (95% KI)	0.33 (0.27, 0.38)	0.28 (0.23, 0.33)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-1.04 (-1.09, -0.99)	-1.08 (-1.13, -1.03)
	Differenz	-0.04	
	95% Konfidenzintervall	(-0.11, 0.03)	
	p-Wert	0.222	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.09 (-0.24, 0.05)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Nase), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus" an Tag 7 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab und an Tag 21 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

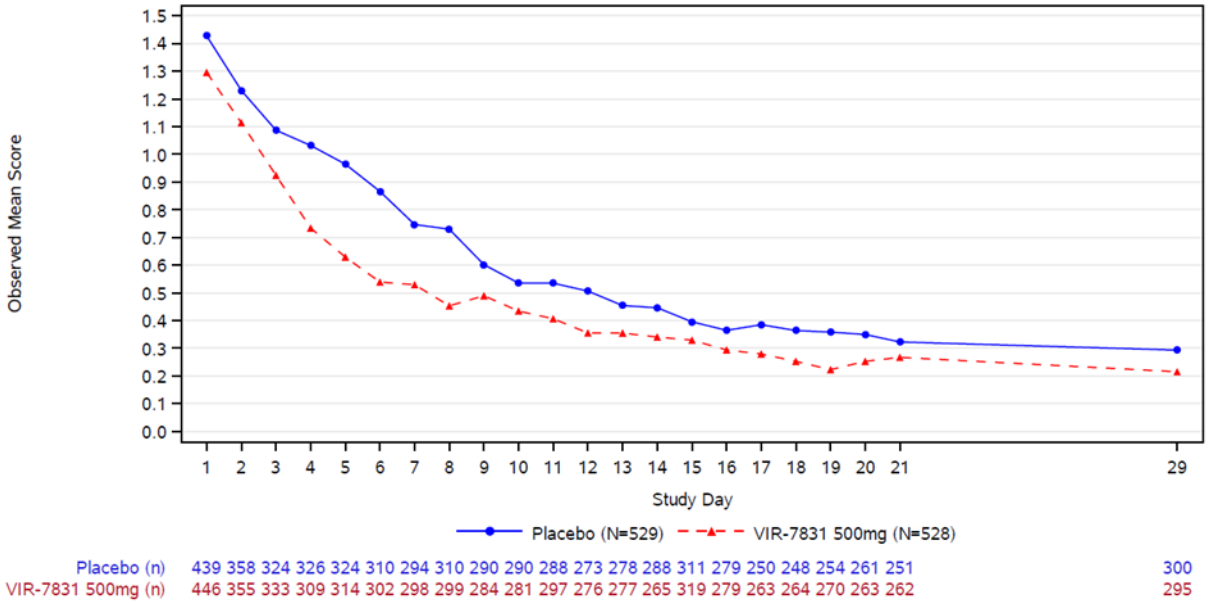

Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Nase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der im Zeitraum bis Tag 14, in dem die COVID-19 Symptome auch bei leichten Verläufen auftreten, am ausgeprägtesten ist und sich dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag allmählich verringert.

Tabelle 4-57: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Rachen), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Rachen), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung zu Baseline an Tag 7		
	n	401	412
	LS Mean (95% KI)	0.49 (0.43, 0.55)	0.36 (0.31, 0.42)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.56 (-0.62, -0.50)	-0.68 (-0.74, -0.62)
	Differenz	-0.12	
	95% Konfidenzintervall	(-0.21, -0.04)	
	p-Wert	0.005	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.20 (-0.34, -0.06)	

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Rachen), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Veränderung zu Baseline an Tag 21		
	n	347	379
	LS Mean (95% KI)	0.20 (0.15, 0.24)	0.13 (0.09, 0.17)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.86 (-0.90, -0.81)	-0.92 (-0.97, -0.88)
	Differenz	-0.07	
	95% Konfidenzintervall	(-0.13, 0.00)	
	p-Wert	0.042	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.15 (-0.30, -0.01)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Rachen), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus" an Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

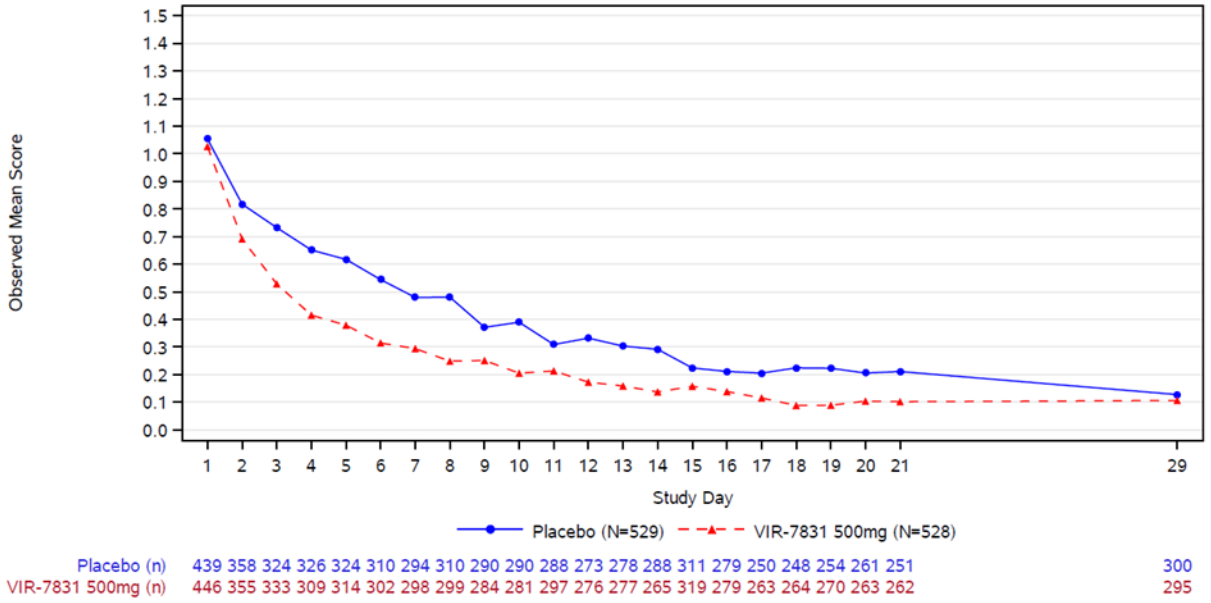

Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Rachen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der im Zeitraum bis Tag 14, in dem die COVID-19 Symptome auch bei leichten Verläufen auftreten, am ausgeprägtesten ist und sich dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag allmählich verringert.

Tabelle 4-58: Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Augen), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Augen), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung zu Baseline an Tag 7		
	n	401	412
	LS Mean (95% KI)	0.48 (0.42, 0.54)	0.33 (0.27, 0.39)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.41 (-0.47, -0.35)	-0.56 (-0.62, -0.50)
	Differenz	-0.15	
	95% Konfidenzintervall	(-0.23, -0.07)	
	p-Wert	<0.001	

Studie	**Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Augen), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.24 (-0.38, -0.11)	
	Veränderung zu Baseline an Tag 21		
	n	347	379
	LS Mean (95% KI)	0.20 (0.15, 0.25)	0.14 (0.10, 0.19)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.68 (-0.73, -0.64)	-0.74 (-0.79, -0.70)
	Differenz	-0.06	
	95% Konfidenzintervall	(-0.12, 0.01)	
	p-Wert	0.085	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.13 (-0.27, 0.02)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Augen), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus" an Tag 7 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab und an Tag 21 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

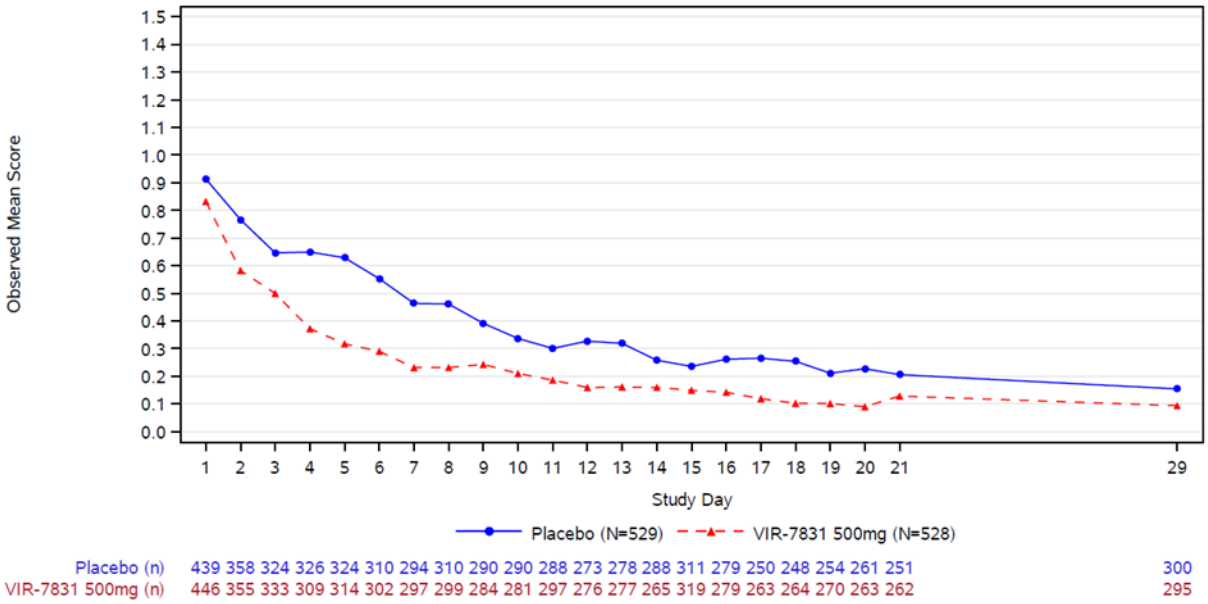

Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Augen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der im Zeitraum bis Tag 14, in dem die COVID-19 Symptome auch bei leichten Verläufen auftreten, am ausgeprägtesten ist und sich dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag allmählich verringert.

Tabelle 4-59: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Brustkorb/Atmung), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Brustkorb/Atmung), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung zu Baseline an Tag 7		
	n	401	412
	LS Mean (95% KI)	0.91 (0.85, 0.97)	0.62 (0.57, 0.68)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.37 (-0.43, -0.31)	-0.65 (-0.71, -0.59)
	Differenz	-0.28	
	95% Konfidenzintervall	(-0.37, -0.20)	
	p-Wert	<0.001	

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Brustkorb/Atmung), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.46 (-0.60, -0.32)	
	Veränderung zu Baseline an Tag 21		
	n	347	379
	LS Mean (95% KI)	0.40 (0.35, 0.46)	0.27 (0.22, 0.32)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.86 (-0.92, -0.81)	-1.00 (-1.05, -0.95)
	Differenz	-0.14	
	95% Konfidenzintervall	(-0.21, -0.06)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.27 (-0.42, -0.13)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Brustkorb/Atmung), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus" an Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

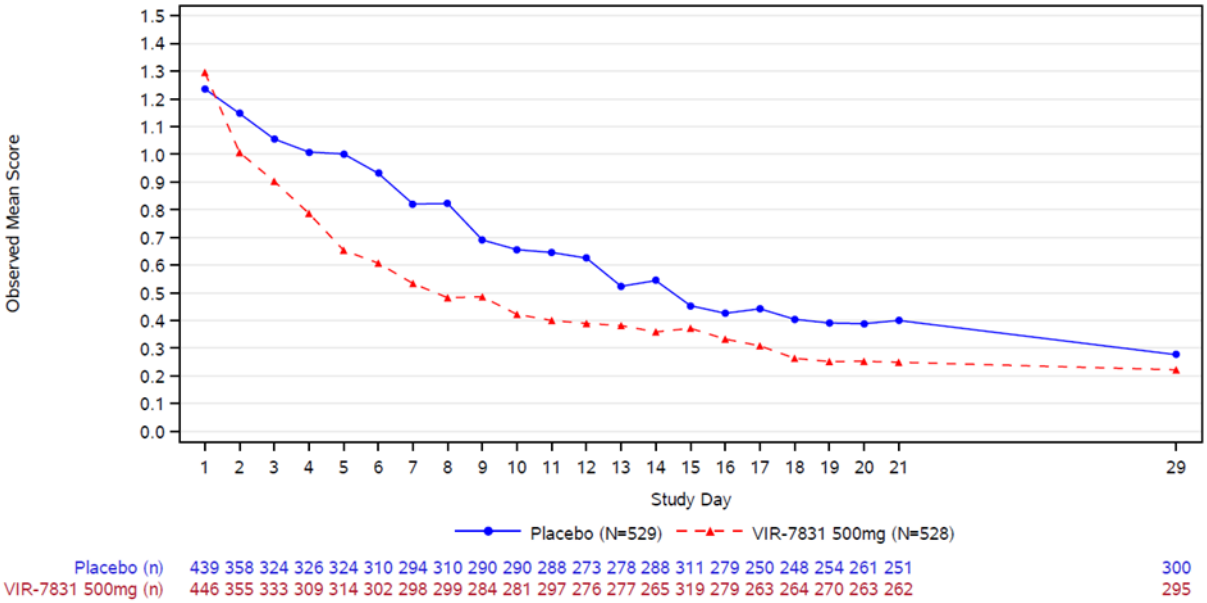

Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Brustkorb/Atmung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der im Zeitraum bis Tag 14, in dem die COVID-19 Symptome auch bei leichten Verläufen auftreten, am ausgeprägtesten ist und sich dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag allmählich verringert.

Tabelle 4-60: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gastrointestinal), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gastrointestinal), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung zu Baseline an Tag 7		
	n	399	412
	LS Mean (95% KI)	0.41 (0.37, 0.46)	0.27 (0.22, 0.32)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.36 (-0.41, -0.31)	-0.50 (-0.55, -0.45)
	Differenz	-0.14	
	95% Konfidenzintervall	(-0.21, -0.07)	
	p-Wert	<0.001	

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gastrointestinal), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.29 (-0.42, -0.15)	
	Veränderung zu Baseline an Tag 21		
	n	345	379
	LS Mean (95% KI)	0.11 (0.08, 0.13)	0.09 (0.06, 0.11)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.67 (-0.70, -0.64)	-0.69 (-0.71, -0.66)
	Differenz	-0.02	
	95% Konfidenzintervall	(-0.06, 0.02)	
	p-Wert	0.383	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.06 (-0.21, 0.08)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Gastrointestinal), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus" an Tag 7 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab und an Tag 21 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

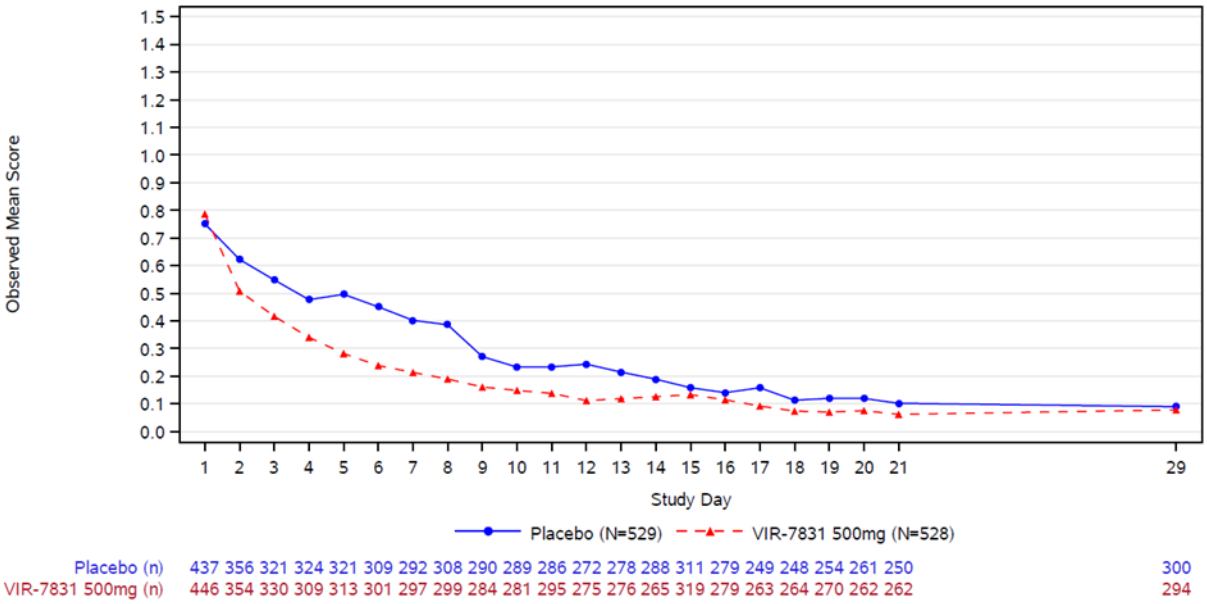

Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Gastrointestinal) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)

Tabelle 4-61: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Körper/Systemisch), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Körper/Systemisch), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung zu Baseline an Tag 7		
	n	400	412
	LS Mean (95% KI)	0.84 (0.78, 0.90)	0.56 (0.50, 0.62)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.64 (-0.70, -0.58)	-0.91 (-0.98, -0.85)
	Differenz	-0.28	
	95% Konfidenzintervall	(-0.36, -0.19)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.44 (-0.58, -0.30)	
	Veränderung zu Baseline an Tag 21		
	n	346	379
	LS Mean (95% KI)	0.29 (0.25, 0.34)	0.22 (0.18, 0.27)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-1.19 (-1.24, -1.15)	-1.26 (-1.30, -1.22)

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Körper/Systemisch), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Differenz	-0.07	
	95% Konfidenzintervall	(-0.13, -0.01)	
	p-Wert	0.031	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.16 (-0.31, -0.01)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Körper/Systemisch), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus" an Tag 7 und Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

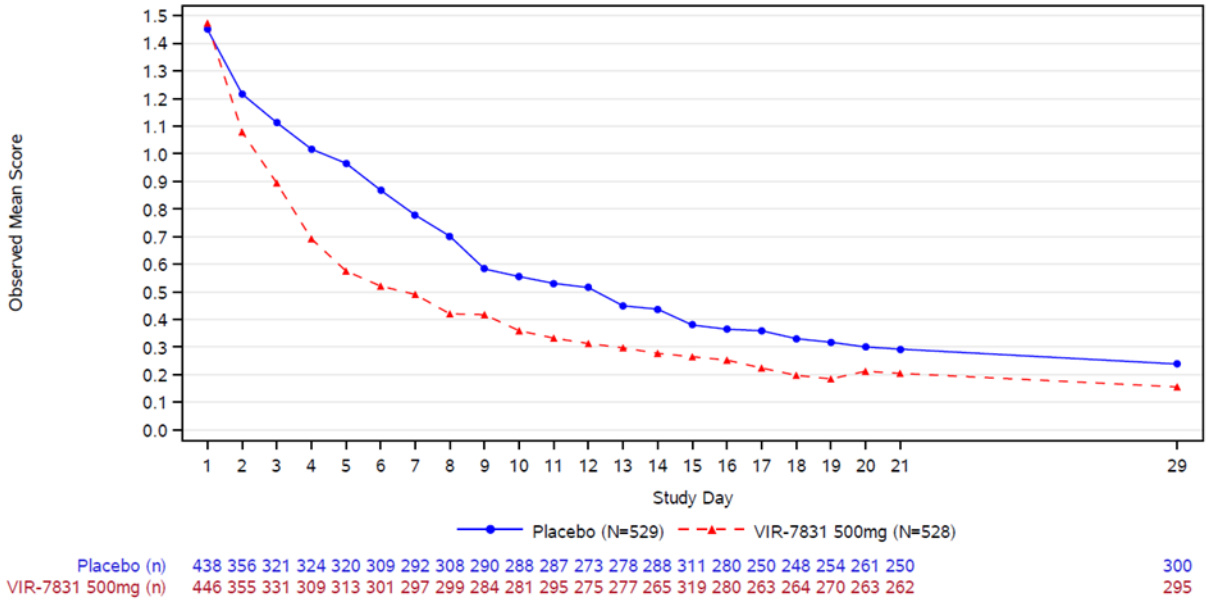

Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Körper/Systemisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der im Zeitraum bis Tag 14, in dem die COVID-19 Symptome auch bei leichten Verläufen auftreten, am ausgeprägtesten ist und sich dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag allmählich verringert.

Tabelle 4-62: Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Sinne), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Sinne), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Veränderung zu Baseline an Tag 7		
	n	399	412
	LS Mean (95% KI)	0.46 (0.42, 0.50)	0.36 (0.32, 0.40)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.07 (-0.11, -0.03)	-0.16 (-0.20, -0.12)
	Differenz	-0.10	
	95% Konfidenzintervall	(-0.15, -0.04)	
	p-Wert	0.001	

Studie	**Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Sinne), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.22 (-0.36, -0.09)	
	Veränderung zu Baseline an Tag 21		
	n	345	379
	LS Mean (95% KI)	0.21 (0.17, 0.25)	0.16 (0.13, 0.20)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.31 (-0.35, -0.27)	-0.36 (-0.40, -0.32)
	Differenz	-0.05	
	95% Konfidenzintervall	(-0.10, 0.00)	
	p-Wert	0.072	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.13 (-0.28, 0.01)	
statistische Methodik	[1] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an den Tagen 7 und 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome (Sinne), gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus" an Tag 7 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab und an Tag 21 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

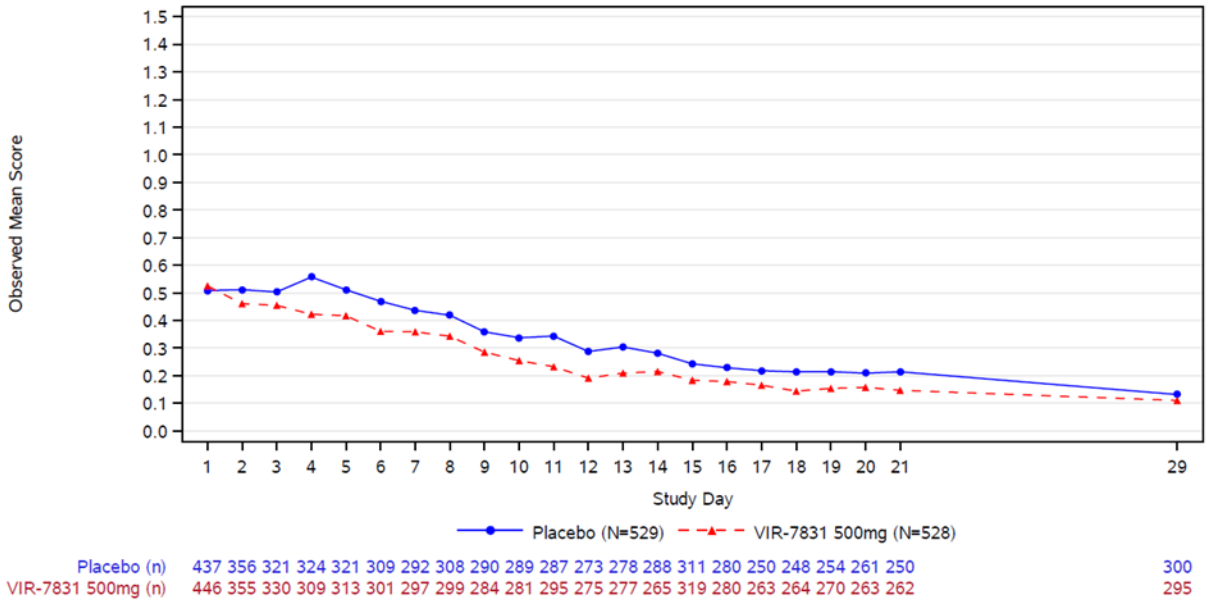

Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FLU-PRO Plus (Sinne) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.1)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der im Zeitraum bis Tag 14, in dem die COVID-19 Symptome auch bei leichten Verläufen auftreten, am ausgeprägtesten ist und sich dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag allmählich verringert.

4.3.1.3.1.6.2 Anhaltende (≥48 Stunden) Symptomlinderung – RCT

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

Tabelle 4-63: Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung, unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	178 (34)	214 (41)
	Zensiert, n (%)	351 (66)	314 (59)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	34.0%	41.0%

Studie	**Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	95% Konfidenzintervall	(30.1, 38.2)	(36.9, 45.4)
	Erstes Quartil (95% KI) Zeit bis Symptomlinderung (Tage)	16 (15, 18)	12 (10, 13)
	Median (95% KI) Zeit bis Symptomlinderung (Tage)	NBB (NBB, NBB)	NBB (NBB, NBB)
	Drittes Quartil (95% KI) Zeit bis Symptomlinderung (Tage)	NBB (NBB, NBB)	NBB (NBB, NBB)
	Hazard Ratio	0.74	
	95% Konfidenzintervall	(0.61, 0.90)	
	p-Wert	0.003	
Statistische Methodik	[1] Die Wahrscheinlichkeit, ein Ereignis zu haben, wurde am Ende des Tages bestimmt. Hinweise: • Ereignis = anhaltende (≥48 Stunden) Symptomlinderung. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: - Datum der Randomisierung + 20 Tage - Datum des Todes - Datum des Studienabbruchs. Tage, an denen die Symptomlinderung aufgrund eines fehlenden/unvollständigen Fragebogens nicht bewertet werden konnte, wurden als keine Symptomlinderung gewertet. • Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.3)			

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Tag 7 und Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

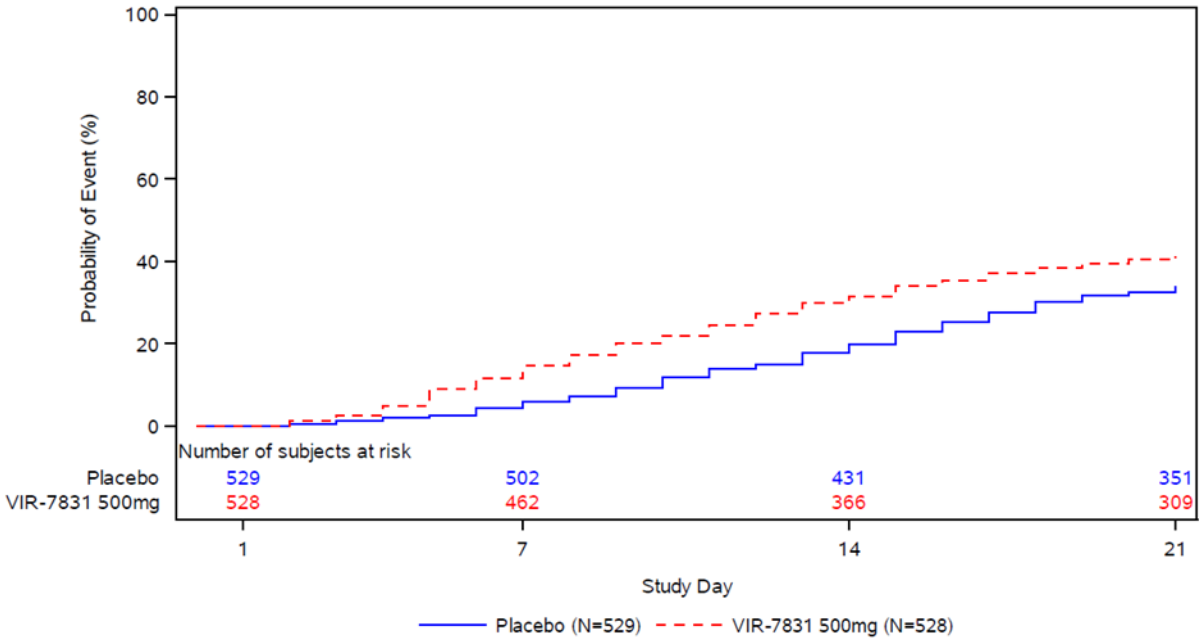

Abbildung 4-12: Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung mit dem FLU-PRO Plus bis Tag 21aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 4.4)

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung mit dem FLU-PRO Plus“ bis Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Tabelle 4-64: Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	178 (34)	214 (41)
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	351 (66)	314 (59)
	Odds Ratio [1]	0.74	
	95% Konfidenzintervall	(0.57, 0.95)	
	p-Wert	0.019	
	Relatives Risiko [2]	0.83	
	95% Konfidenzintervall	(0.71, 0.97)	
	p-Wert	0.020	
	Absolute Risikodifferenz	-6.88	
	95% Konfidenzintervall	(-12.69, -1.07)	
	p-Wert [3]	0.022	
Statistische Methodik	[1] logistische Regression [2] Poisson-Modell [3] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Zu [1] und [2]: Die Analyse wurde mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse. • Tage, an denen eine Symptomlinderung aufgrund eines fehlenden/unvollständigen Fragebogens nicht beurteilt werden konnte, wurden als keine Symptomlinderung gewertet.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.4)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung erreichten unter Verwendung des FLU-PRO Plus“ bis Tag 21 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Tag 7 und Tag 14 befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.6.3 FLU-PRO Plus Responder – RCT

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

4.3.1.3.1.6.3.1 FLU-PRO Plus Responder an Tag 29

Tabelle 4-65: Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%)	190 (36)	193 (37)
	Non-Responder, n (%)	77 (15)	72 (14)
	Fehlend, n (%) [1]	262 (50)	263 (50)
	Odds Ratio [2]	0.97	
	95% Konfidenzintervall	(0.76, 1.25)	
	p-Wert	0.830	
	Relatives Risiko [3]	0.98	
	95% Konfidenzintervall	(0.84, 1.15)	
	p-Wert	0.830	
	Absolute Risikodifferenz	-0.64	
	95% Konfidenzintervall	(-6.43, 5.16)	
	p-Wert [4]	0.848	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlendem Ansprechstatus wurden als Non-Responder betrachtet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.5)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder" an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Tag 7, Tag 14 und Tag 21 befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.6.3.2 FLU-PRO Plus Responder zu Woche 12

Tabelle 4-66: Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%)	204 (39)	184 (35)
	Non-Responder, n (%)	72 (14)	84 (16)
	Fehlend, n (%) [1]	253 (48)	260 (49)
	Odds Ratio [2]	1.17	
	95% Konfidenzintervall	(0.91, 1.51)	
	p-Wert	0.211	
	Relatives Risiko [3]	1.11	
	95% Konfidenzintervall	(0.94, 1.30)	
	p-Wert	0.211	
	Absolute Risikodifferenz	3.71	
	95% Konfidenzintervall	(-2.09, 9.52)	
	p-Wert [4]	0.226	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlendem Ansprechstatus wurden als Non-Responder betrachtet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder" zu Woche 12 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Woche 8 befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.6.4 Zeit bis zum Ansprechen – RCT

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

4.3.1.3.1.6.4.1 Zeit bis zum Ansprechen an Tag 29 - RCT

Tabelle 4-67: Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder [1], n (%)	291 (55)	313 (59)
	Zensiert, n (%)	238 (45)	215 (41)
	Erstes Quartil (95% KI)	5 (4, 6)	3 (3, 4)
	Median (95% KI)	15 (12, 29)	10 (8, 14)
	Drittes Quartil (95% KI)	30 (NBB, NBB)	NBB (NBB, NBB)
	Hazard Ratio [2]	0.82	
	95% Konfidenzintervall	(0.70, 0.97)	
	p-Wert	0.018	
Statistische Methodik	[1] Ansprechen war definiert als eine Veränderung des FLU-PRO Plus Gesamtscore ≤-0.6 gegenüber Baseline. [2] Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Hinweise: • Ereignis = Responder. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: - Behandlungsbeginn +28 Tage oder Datum der Randomisierung, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt - Datum des Todes - Datum des Studienabbruchs. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.6)			

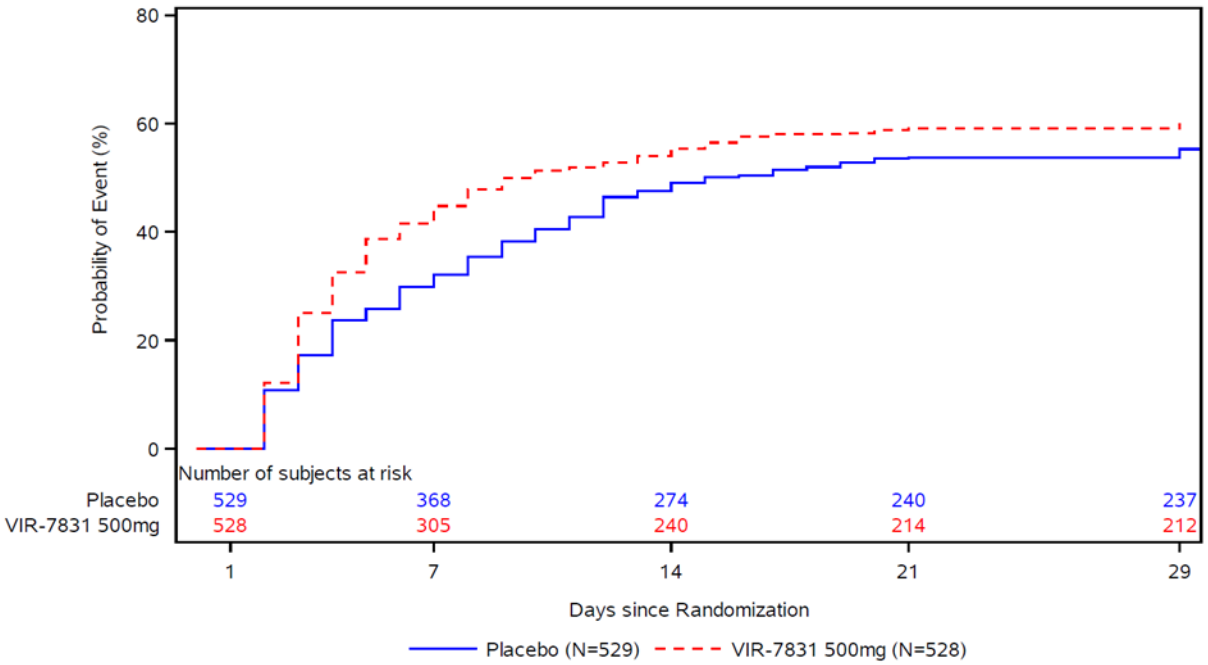

Abbildung 4-13: Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus Gesamtscore an Tag 29 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.3)

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus“ an Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die Sensitivitätsanalyse mit alternativer Zensierung zeigt ein vergleichbares, ebenfalls statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Sotrovimab und befindet sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.6.4.2 Zeit bis zum Ansprechen bis Woche 12 - RCT

Tabelle 4-68: Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder [1], n (%)	325 (61)	333 (63)
	Zensiert, n (%)	204 (39)	195 (37)
	Erstes Quartil (95% KI)	3 (NBB, NBB)	3 (NBB, NBB)
	Median (95% KI)	6 (5, 8)	4 (4, 5)
	Drittes Quartil (95% KI)	12 (11, 13)	8 (7, 9)
	Hazard Ratio [2]	0.74	

Studie	**Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	95% Konfidenzintervall	(0.64, 0.87)	
	p-Wert	<0.001	
Statistische Methodik	[1] Ansprechen war definiert als eine Veränderung des FLU-PRO Plus Gesamtscore ≤-0.6 gegenüber Baseline. [2] Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Hinweise: • Ereignis = Responder. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem spätesten der folgenden Zeitpunkte: - Datum Behandlungsbeginns oder Randomisierungsdatum, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt - Spätesten nicht fehlendem Beurteilungsdatum in oder vor Woche 12. • Quartilsschätzungen nach der Produkt-Limit-Methode (Kaplan-Meier). Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley-Methode mit log-log-Transformation. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.2)			

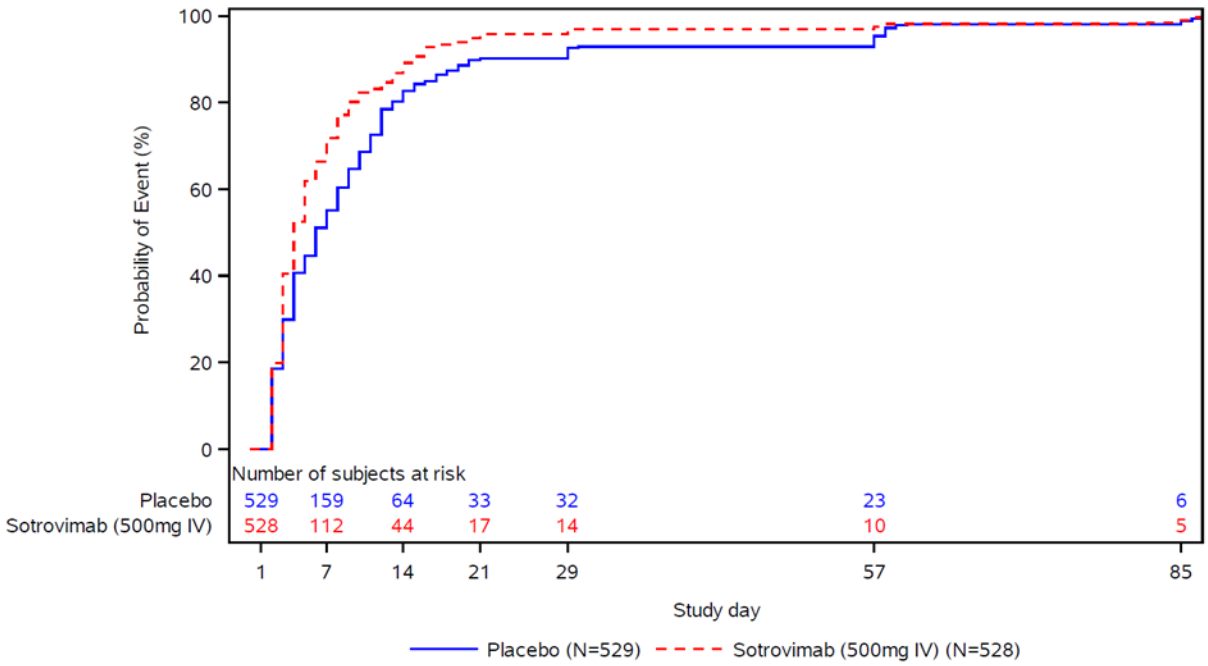

Abbildung 4-14: Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus bis Woche 12 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.3)

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus“ bis Woche 12 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.7 Endpunkte zu SF-12 Hybrid – RCT

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 SF-12 Hybrid

Studie	Operationalisierung
214367 (COMET-ICE)	Der SF-12 Hybrid Fragebogen (SF-12 plus die vollständigen SF-36 Domänen zu Vitalität und physische Rolle) wird zur Messung der selbstberichteten funktionalen Gesundheit und des Wohlbefindens verwendet. Der Fragebogen wird, sofern verfügbar, an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 mit einem 24-stündigem Erinnerungszeitraum („Recall period“) ausgefüllt. Ab Woche 8 wird der Fragebogen monatlich in Woche 8, 12, 16, 20 und 24 ausgefüllt. SF-12 Hybrid Responder für den körperlichen Summenscore (PCS) und den mentalen Summenscore (MCS) werden auf zwei Arten definiert: a) G-BA-Ansatz: Patienten mit einer Veränderung gegenüber Baseline von ≥8.7 (für PCS) bzw. ≥9.9 (für MCS), die 15% der empirischen, normbasierten Skalenspannweiten entsprechen. b) QM Ansatz: Patienten mit einer Veränderung gegenüber Baseline von ≥6,0 (für PCS) bzw. ≥7.0 (für MCS). Im Dossier wird der SF-12 Hybrid wie folgt dargestellt: • Veränderung des SF-12 Hybrid PCS • Veränderung des SF-12 Hybrid MCS • Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex • SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz) • SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz) • SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz) • SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz) • Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz) • Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz) • Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz) • Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz) Die Ergebnisse zu den hier nicht dargestellten Domänen und Visiten befinden sich in Anhang 4-G.

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-12 Hybrid 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
214367 (COMET-ICE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der SF-12 Hybrid wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Aufgrund einer Rücklaufquote <70% ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und damit ein niedriges Verzerrungspotential nur für Analysen erfüllt, die auf der individuellen Erfüllung eines Responsekriteriums basieren, da für diese Analysen fehlende Werte als Nicht-Response gewertet werden und somit alle Patienten in die Analysen einbezogen werden. Für diese Analysen des SF-12 Hybrid ergibt sich daher kein Hinweis auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Für die Analysen der Veränderung des SF-12 Hybrid im Vergleich zu Baseline ist aufgrund einer Rücklaufquote von <70% die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht erfüllt und das Verzerrungspotential wird als hoch eingeschätzt.

4.3.1.3.1.7.1 Veränderung des SF-12 Hybrid – RCT

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

4.3.1.3.1.7.1.1 Veränderung des SF-12 Hybrid an Tag 29

Tabelle 4-71: Veränderung des SF-12 Hybrid PCS an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid PCS an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	398	399
	Mittelwert	43.61	43.41
	SD	9.118	8.912
	Median	43.93	43.91
	Min/Max	17.4 / 62.6	20.2 / 64.6
	Tag 15		
	n	232	248
	Mittelwert	48.49	50.32
	SD	8.828	7.675
	Median	50.41	52.52
	Min/Max	20.6 / 69.3	24.2 / 69.8
	Tag 29		
	n	257	241
	Mittelwert	51.00	51.18
	SD	7.352	7.962
	Median	52.32	53.65
	Min/Max	22.7 / 65.3	23.5 / 69.4
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n [1]	255	266
	n [2]	215	209
	LS Mean (95% KI)	51.26 (50.33, 52.18)	51.12 (50.19, 52.05)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	7.26 (6.34, 8.19)	7.13 (6.20, 8.06)

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid PCS an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Differenz	-0.14	
	95% Konfidenzintervall	(-1.45, 1.18)	
	p-Wert	0.839	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.02 (-0.21, 0.17)	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wird aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant.		
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.15;[22]GSK, 2021, Tabelle 24.8)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SF-12 Hybrid PCS" an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

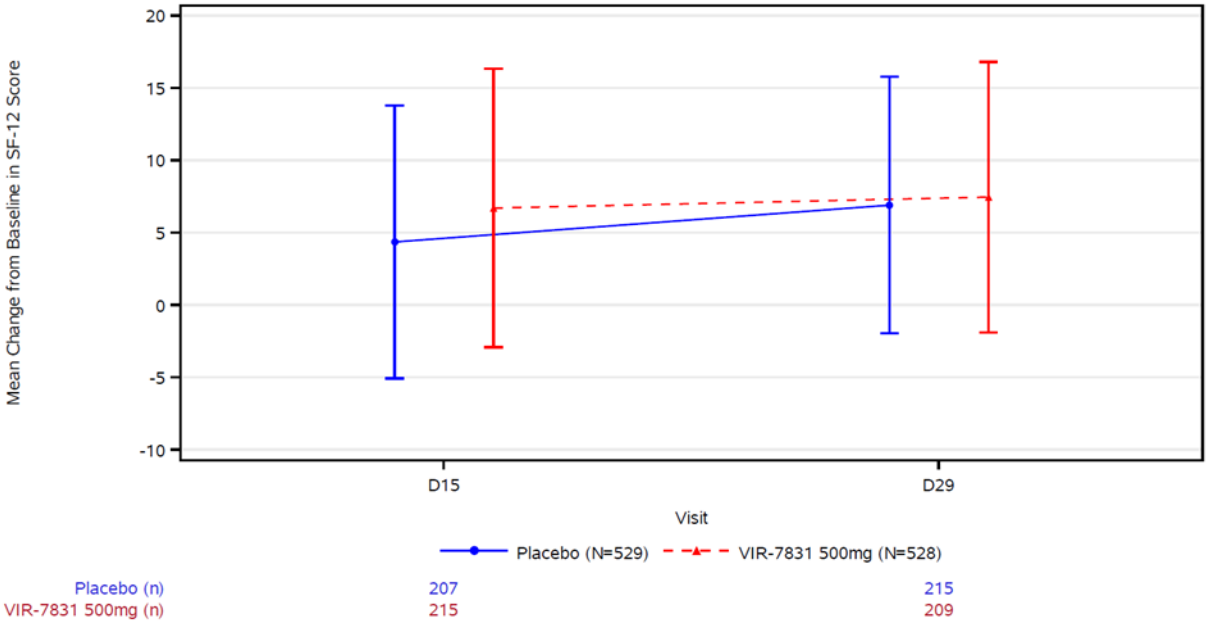

Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für Veränderung des SF-12 Hybrid PCS von Tag 29 und Tag 15 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 4.9)

Im zeitlichen Verlauf ist ein leichter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag verringert.

Tabelle 4-72: Veränderung des SF-12 Hybrid MCS an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid MCS an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	398	399
	Mittelwert	42.65	43.08
	SD	10.032	10.357
	Median	42.05	41.98
	Min/Max	13.8 / 73.0	11.0 / 69.3
	Tag 15		
	n	232	248

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid MCS an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Mittelwert	49.71	50.85
	SD	9.852	9.980
	Median	51.32	51.55
	Min/Max	24.1 / 65.9	13.4 / 73.8
	Tag 29		
	n	257	241
	Mittelwert	51.45	53.67
	SD	9.857	8.910
	Median	53.20	55.60
	Min/Max	16.0 / 65.6	20.4 / 66.8
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n [1]	255	266
	n [2]	215	209
	LS Mean (95% KI)	51.45 (50.24, 52.65)	53.67 (52.46, 54.89)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	8.84 (7.64, 10.05)	11.07 (9.85, 12.28)
	Differenz	2.22	
	95% Konfidenzintervall	(0.51, 3.93)	
	p-Wert	0.011	
	Hedges' g (95% KI) [3]	0.25 (0.06, 0.44)	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wird aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant.		
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.15;[22]GSK, 2021, Tabelle 24.8)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SF-12 Hybrid MCS“ an Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

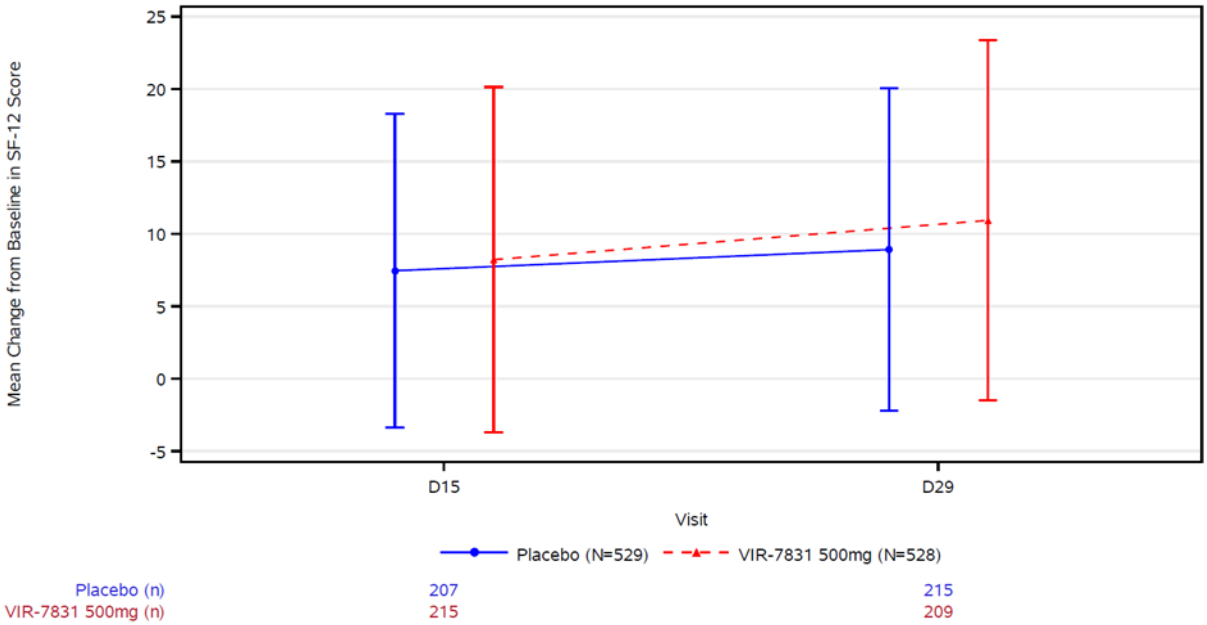

Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für Veränderung des SF-12 Hybrid MCS von Tag 29 und Tag 15 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 4.9)

Im zeitlichen Verlauf ist ein leichter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag etwas verstärkt.

Tabelle 4-73: Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	397	399
	Mittelwert	0.643	0.642
	SD	0.1223	0.1305
	Median	0.619	0.618
	Min/Max	0.35 / 1.00	0.35 / 1.00
	Tag 15		

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	n	232	245
	Mittelwert	0.751	0.787
	SD	0.1464	0.1459
	Median	0.736	0.797
	Min/Max	0.38 / 1.00	0.37 / 1.00
	Tag 29		
	n	257	240
	Mittelwert	0.792	0.836
	SD	0.1483	0.1504
	Median	0.796	0.860
	Min/Max	0.41 / 1.00	0.43 / 1.00
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n [1]	255	264
	n [2]	215	209
	LS Mean (95% KI)	0.80 (0.78, 0.82)	0.83 (0.81, 0.85)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	0.15 (0.13, 0.17)	0.19 (0.17, 0.21)
	Differenz	0.04	
	95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.06)	
	p-Wert	0.008	
	Hedges' g (95% KI) [3]	0.26 (0.07, 0.45)	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wird aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant.		
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.15; [22]GSK, 2021, Tabelle 24.8)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex“ an Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

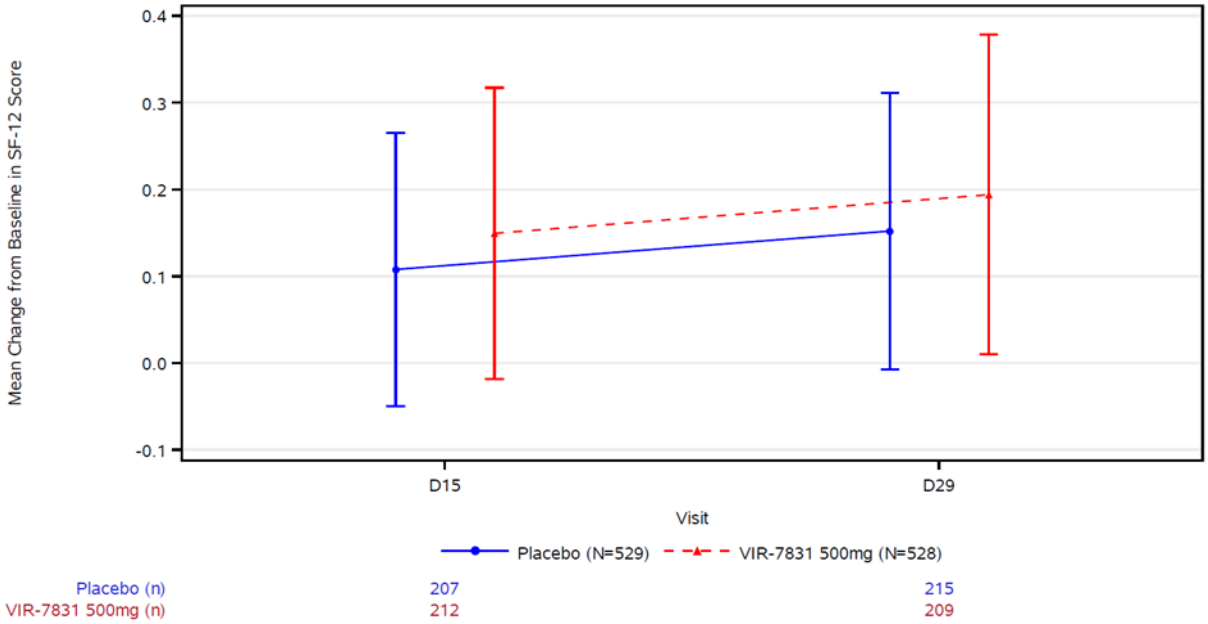

Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex von Tag 29 und Tag 15 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 4.9)

Im zeitlichen Verlauf ist ein konstanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen.

4.3.1.3.1.7.1.2 Veränderung des SF-12 Hybrid zu Woche 24

Tabelle 4-74: Veränderung des SF-12 Hybrid PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	401	410
	Mittelwert	43.58	43.39
	SD	9.068	8.887

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Median	43.90	43.93
	Min/Max	17.4 / 62.6	20.2 / 64.6
	Woche 24		
	n	190	180
	Mittelwert	51.92	51.98
	SD	8.061	6.982
	Median	54.64	54.35
	Min/Max	22.6 / 64.1	26.2 / 62.5
	Veränderung zu Baseline zu Woche 24		
	n [1]	299	310
	n [2]	163	157
	LS Mean (95% KI)	52.41 (51.45, 53.37)	52.49 (51.53, 53.46)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	8.82 (7.86, 9.78)	8.91 (7.94, 9.87)
	Differenz	0.09	
	95% Konfidenzintervall	(-1.27, 1.44)	
	p-Wert	0.902	
	Hedges' g (95% KI) [3]	0.01 (-0.21, 0.23)	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wird aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.4; [24]GSK, 2021, Tabelle 4.111)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SF-12 Hybrid PCS“ (Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

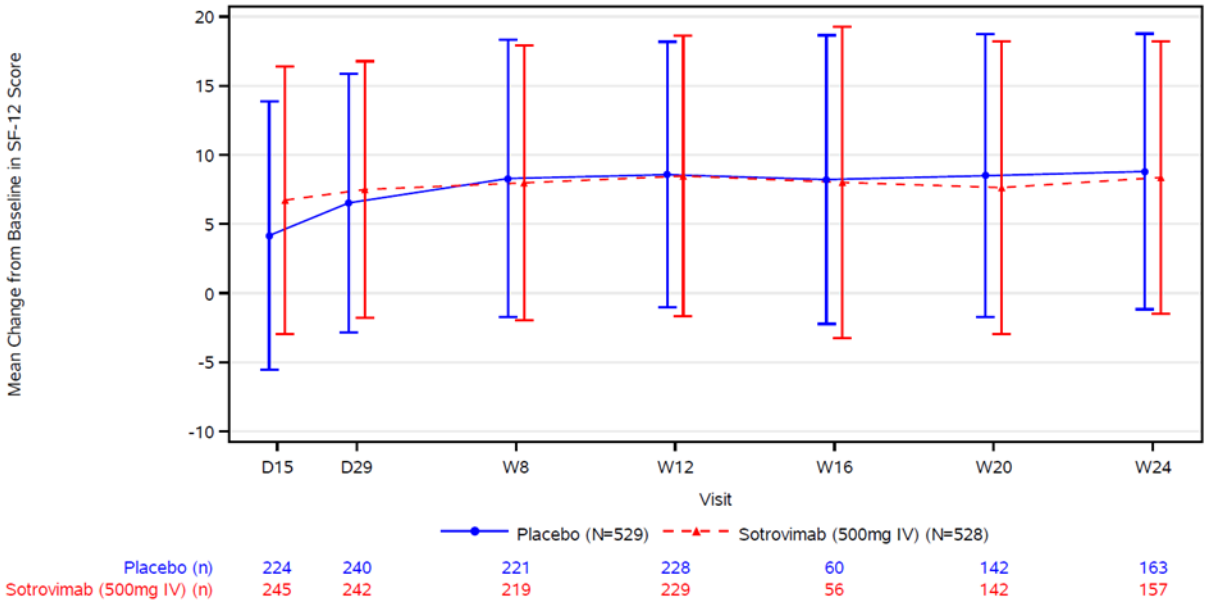

Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SF-12 Hybrid PCS von Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel: (Quelle:[23]GSK, 2021, Abbildung 34.9)

Im zeitlichen Verlauf ist zu Beginn ein Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der sich im weiteren Verlauf bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an Woche 24 nicht mehr zeigt.

Tabelle 4-75: Veränderung des SF-12 Hybrid MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	401	410
	Mittelwert	42.58	42.97
	SD	10.183	10.418
	Median	41.81	41.91
	Min/Max	13.8 / 73.0	11.0 / 69.3
	Woche 24		
	n	190	180

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Mittelwert	53.75	53.72
	SD	7.760	8.487
	Median	55.51	55.98
	Min/Max	21.7 / 69.8	20.1 / 67.9
	Veränderung zu Baseline zu Woche 24		
	n [1]	299	310
	n [2]	163	157
	LS Mean (95% KI)	53.93 (52.81, 55.04)	53.87 (52.74, 55.00)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	11.00 (9.88, 12.12)	10.94 (9.81, 12.07)
	Differenz	-0.06	
	95% Konfidenzintervall	(-1.65, 1.53)	
	p-Wert	0.943	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.01 (-0.23, 0.21)	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wird aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.4;[24]GSK, 2021, Tabelle 4.111)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SF-12 Hybrid MCS“ (Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

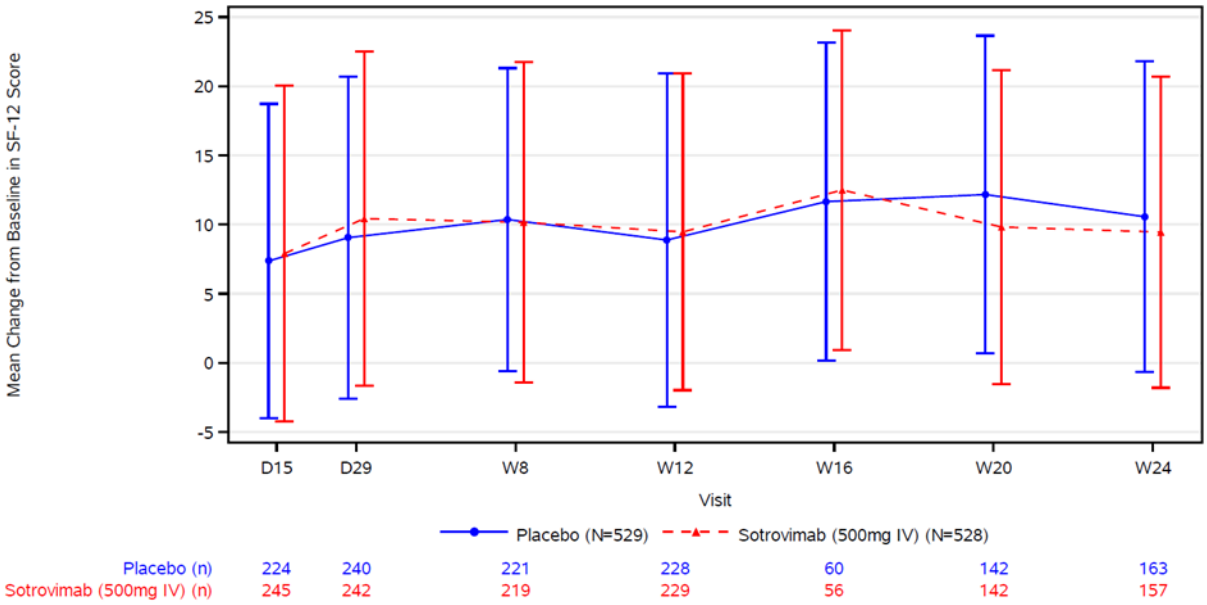

Abbildung 4 17: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SF-12 Hybrid MCS von Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.9)

Im zeitlichen Verlauf ist kein Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle zu erkennen.

Tabelle 4-76: Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	400	409
	Mittelwert	0.642	0.641
	SD	0.1231	0.1305
	Median	0.619	0.618
	Min/Max	0.35 / 1.00	0.35 / 1.00
	Woche 24		
	n	181	173
	Mittelwert	0.822	0.829

Studie	**Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	SD	0.1299	0.1336
	Median	0.859	0.863
	Min/Max	0.45 / 1.00	0.46 / 1.00
	Veränderung zu Baseline zu Woche 24		
	n [1]	299	308
	n [2]	154	149
	LS Mean (95% KI)	0.83 (0.81, 0.84)	0.84 (0.82, 0.86)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	0.18 (0.16, 0.20)	0.19 (0.18, 0.21)
	Differenz	0.01	
	95% Konfidenzintervall	(-0.01, 0.04)	
	p-Wert	0.336	
	Hedges' g (95% KI) [3]	0.11 (-0.11, 0.34)	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wird aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.4; [24]GSK, 2021, Tabelle 4.111)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex" (Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

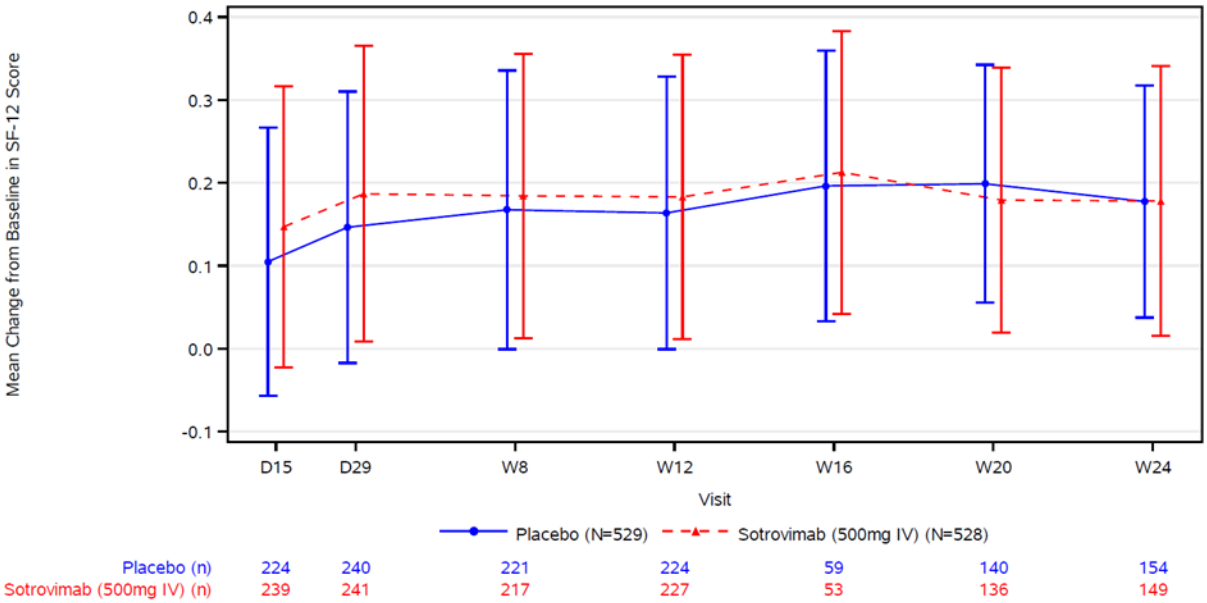

Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex von Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.9)

Im zeitlichen Verlauf ist zu Beginn ein Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der sich im weiteren Verlauf bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an Woche 24 nicht mehr zeigt.

4.3.1.3.1.7.2 SF-12 Hybrid Responder – RCT

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

4.3.1.3.1.7.2.1 SF-12 Hybrid Responder an Tag 29

Tabelle 4-77: Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%)	83 (16)	96 (18)
	Non-Responder, n (%)	132 (25)	113 (21)
	Fehlend, n (%) [1]	314 (59)	319 (60)
	Odds Ratio [2]	0.84	
	95% Konfidenzintervall	(0.61, 1.16)	
	p-Wert	0.281	
	Relatives Risiko [3]	0.86	
	95% Konfidenzintervall	(0.66, 1.13)	
	p-Wert	0.281	
	Absolute Risikodifferenz	-2.49	
	95% Konfidenzintervall	(-7.01, 2.03)	
	p-Wert [4]	0.288	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlendem Ansprechstatus wurden als Non-Responder gewertet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant. • Ein Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid PCS-Scores ≥8.7 (G-BA Ansatz) gegenüber Baseline definiert. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.10)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (G-B Ansatz)“ an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 15 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-78: Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%)	92 (17)	112 (21)
	Non-Responder, n (%)	123 (23)	97 (18)
	Fehlend, n (%) [1]	314 (59)	319 (60)
	Odds Ratio [2]	0.78	
	95% Konfidenzintervall	(0.58, 1.06)	
	p-Wert	0.117	
	Relatives Risiko [3]	0.82	
	95% Konfidenzintervall	(0.64, 1.05)	
	p-Wert	0.117	
	Absolute Risikodifferenz	-3.82	
	95% Konfidenzintervall	(-8.57, 0.93)	
	p-Wert [4]	0.120	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlendem Ansprechstatus wurden als Non-Responder gewertet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant. • Ein Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid MCS-Scores ≥9.9 (G-BA Ansatz) gegenüber Baseline definiert. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.9)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz)“ an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 15 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-79: Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%)	104 (20)	115 (22)
	Non-Responder, n (%)	111 (21)	94 (18)
	Fehlend, n (%) [1]	314 (59)	319 (60)
	Odds Ratio [2]	0.88	
	95% Konfidenzintervall	(0.65, 1.18)	
	p-Wert	0.396	
	Relatives Risiko [3]	0.90	
	95% Konfidenzintervall	(0.71, 1.14)	
	p-Wert	0.396	
	Absolute Risikodifferenz	-2.12	
	95% Konfidenzintervall	(-7.01, 2.76)	
	p-Wert [4]	0.405	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlendem Ansprechstatus wurden als Non-Responder gewertet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant. • Ein Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid PCS-Scores ≥6 (QM Ansatz) gegenüber Baseline definiert. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.12)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz)“ an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 15 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-80: Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%)	113 (21)	127 (24)
	Non-Responder, n (%)	102 (19)	82 (16)
	Fehlend, n (%) [1]	314 (59)	319 (60)
	Odds Ratio [2]	0.86	
	95% Konfidenzintervall	(0.64, 1.14)	
	p-Wert	0.297	
	Relatives Risiko [3]	0.89	
	95% Konfidenzintervall	(0.71, 1.11)	
	p-Wert	0.297	
	Absolute Risikodifferenz	-2.69	
	95% Konfidenzintervall	(-7.74, 2.36)	
	p-Wert [4]	0.305	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlendem Ansprechstatus wurden als Non-Responder gewertet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant. • Ein Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid MCS-Scores ≥7 (QM Ansatz) gegenüber Baseline definiert. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.11)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz)“ an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 15 befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.7.2.2 SF-12 Hybrid Responder zu Woche 24

Tabelle 4-81: Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%)	80 (15)	74 (14)
	Non-Responder, n (%)	83 (16)	83 (16)
	Fehlend, n (%) [1]	366 (69)	371 (70)
	Odds Ratio [2]	1.09	
	95% Konfidenzintervall	(0.78, 1.54)	
	p-Wert	0.610	
	Relatives Risiko [3]	1.08	
	95% Konfidenzintervall	(0.81, 1.45)	
	p-Wert	0.610	
	Absolute Risikodifferenz	1.11	
	95% Konfidenzintervall	(-3.15, 5.36)	
	p-Wert [4]	0.664	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlendem Ansprechstatus wurden als Non-Responder gewertet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant. • Ein Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid PCS-Scores ≥8.7 (G-BA Ansatz) gegenüber Baseline definiert. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([24]GSK, 2021, Tabelle 34.6)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz)“ (Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 20 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-82: Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%)	80 (15)	74 (14)
	Non-Responder, n (%)	83 (16)	83 (16)
	Fehlend, n (%) [1]	366 (69)	371 (70)
	Odds Ratio [2]	1.09	
	95% Konfidenzintervall	(0.78, 1.54)	
	p-Wert	0.610	
	Relatives Risiko [3]	1.08	
	95% Konfidenzintervall	(0.81, 1.45)	
	p-Wert	0.610	
	Absolute Risikodifferenz	1.11	
	95% Konfidenzintervall	(-3.15, 5.36)	
	p-Wert [4]	0.664	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlendem Ansprechstatus wurden als Non-Responder gewertet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant. • Ein Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid MCS-Scores ≥9.9 (G-BA Ansatz) gegenüber Baseline definiert. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.5)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz)“ (Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 20 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-83: Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%)	96 (18)	85 (16)
	Non-Responder, n (%)	67 (13)	72 (14)
	Fehlend, n (%) [1]	366 (69)	371 (70)
	Odds Ratio [2]	1.16	
	95% Konfidenzintervall	(0.84, 1.59)	
	p-Wert	0.377	
	Relatives Risiko [3]	1.13	
	95% Konfidenzintervall	(0.86, 1.47)	
	p-Wert	0.378	
	Absolute Risikodifferenz	2.05	
	95% Konfidenzintervall	(-2.49, 6.59)	
	p-Wert [4]	0.415	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlendem Ansprechstatus wurden als Non-Responder gewertet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant. • Ein Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid PCS-Scores ≥6 (QM Ansatz) gegenüber Baseline definiert. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.8)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Anteil der SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz)“ (Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 20 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-84: Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%)	103 (19)	97 (18)
	Non-Responder, n (%)	60 (11)	60 (11)
	Fehlend, n (%) [1]	366 (69)	371 (70)
	Odds Ratio [2]	1.07	
	95% Konfidenzintervall	(0.79, 1.46)	
	p-Wert	0.649	
	Relatives Risiko [3]	1.06	
	95% Konfidenzintervall	(0.83, 1.36)	
	p-Wert	0.649	
	Absolute Risikodifferenz	1.10	
	95% Konfidenzintervall	(-3.62, 5.82)	
	p-Wert [4]	0.695	
Statistische Methodik	[1] Patienten mit fehlendem Ansprechstatus wurden als Non-Responder gewertet. [2] logistische Regression [3] Poisson-Modell [4] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Odds Ratio/relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Der SF-12 Hybrid wurde nur für die Expansionsphase geplant. • Ein Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid MCS-Scores ≥7 (QM Ansatz) gegenüber Baseline definiert. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.7)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Anteil der SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz)“ (Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 20 befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.7.3 Zeit bis zum Ansprechen – RCT

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

4.3.1.3.1.7.3.1 Zeit bis zum Ansprechen an Tag 29

Tabelle 4-85: Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%) [1]	99 (19)	132 (25)
	Zensiert, n (%)	430 (81)	396 (75)
	Erstes Quartil (95% KI)	30 (NBB, NBB)	30 (29, 30)
	Median (95% KI)	30 (NBB, NBB)	30 (NBB, NBB)
	Drittes Quartil (95% KI)	30 (30, 31)	30 (NBB, NBB)
	Hazard Ratio	0.67	
	95% Konfidenzintervall	(0.51, 0.88)	
	p-Wert	0.004	

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Statistische Methodik	[1] Das Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid PCS-Scores ≥8.7 (G-BA Ansatz) gegenüber Baseline definiert. Hinweise: • Ereignis = Responder. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: - Datum Behandlungsbeginns +28 Tage oder Randomisierungsdatum, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt - Datum des Todes - Datum des Studienabbruchs. • Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.	
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.14)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz)“ an Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Tabelle 4-86: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%) [1]	123 (23)	144 (27)
	Zensiert, n (%)	406 (77)	384 (73)
	Erstes Quartil (95% KI)	30 (29, 30)	29 (29, 30)
	Median (95% KI)	30 (30, 31)	30 (NBB, NBB)
	Drittes Quartil (95% KI)	30 (30, 31)	30 (NBB, NBB)
	Hazard Ratio	0.83
	95% Konfidenzintervall	(0.65, 1.06)
	p-Wert	0.139

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Statistische Methodik	[1] Das Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid MCS-Scores ≥9.9 (G-BA Ansatz) gegenüber Baseline definiert. Hinweise: • Ereignis = Responder. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: - Datum Behandlungsbeginns +28 Tage oder Randomisierungsdatum, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt - Datum des Todes - Datum des Studienabbruchs. • Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.	
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.13)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz)“ an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

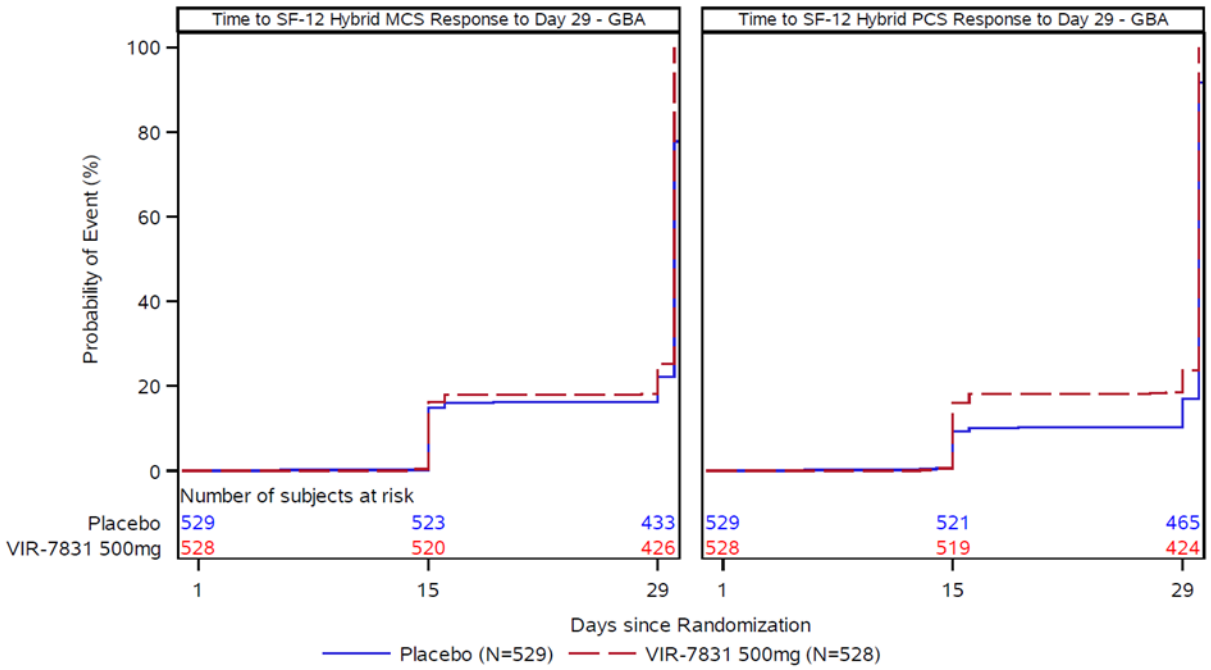

Abbildung 4-20 Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS und PCS (G-BA Ansatz) Ansprechen bis Tag 29 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.6)

Tabelle 4-87: Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%) [1]	133 (25)	164 (31)
	Zensiert, n (%)	396 (75)	364 (69)
	Erstes Quartil (95% KI)	30 (29, 30)	29 (16, 29)
	Median (95% KI)	30 (NBB, NBB)	30 (NBB, NBB)
	Drittes Quartil (95% KI)	30 (30, 31)	30 (NBB, NBB)
	Hazard Ratio	0.72	
	95% Konfidenzintervall	(0.57, 0.91)	
	p-Wert	0.007	
Statistische Methodik	[1] Das Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid PCS-Scores ≥6 (QM Ansatz) gegenüber Baseline definiert. Hinweise: • Ereignis = Responder. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: - Datum Behandlungsbeginns +28 Tage oder Randomisierungsdatum, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt - Datum des Todes - Datum des Studienabbruchs. • Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.16)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz)“ an Tag 29 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Tabelle 4-88: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%) [1]	148 (28)	165 (31)
	Zensiert, n (%)	381 (72)	363 (69)
	Erstes Quartil (95% KI)	29 (29, 30)	29 (28, 29)
	Median (95% KI)	30 (NBB, NBB)	30 (NBB, NBB)
	Drittes Quartil (95% KI)	30 (30, 31)	30 (NBB, NBB)
	Hazard Ratio	0.87	
	95% Konfidenzintervall	(0.69, 1.09)	
	p-Wert	0.216	
Statistische Methodik	[1] Das Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid MCS-Scores ≥7 (QM Ansatz) gegenüber Baseline definiert. Hinweise: • Ereignis = Responder. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: - Datum Behandlungsbeginns +28 Tage oder Randomisierungsdatum, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt - Datum des Todes - Datum des Studienabbruchs. • Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.15)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz)“ an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

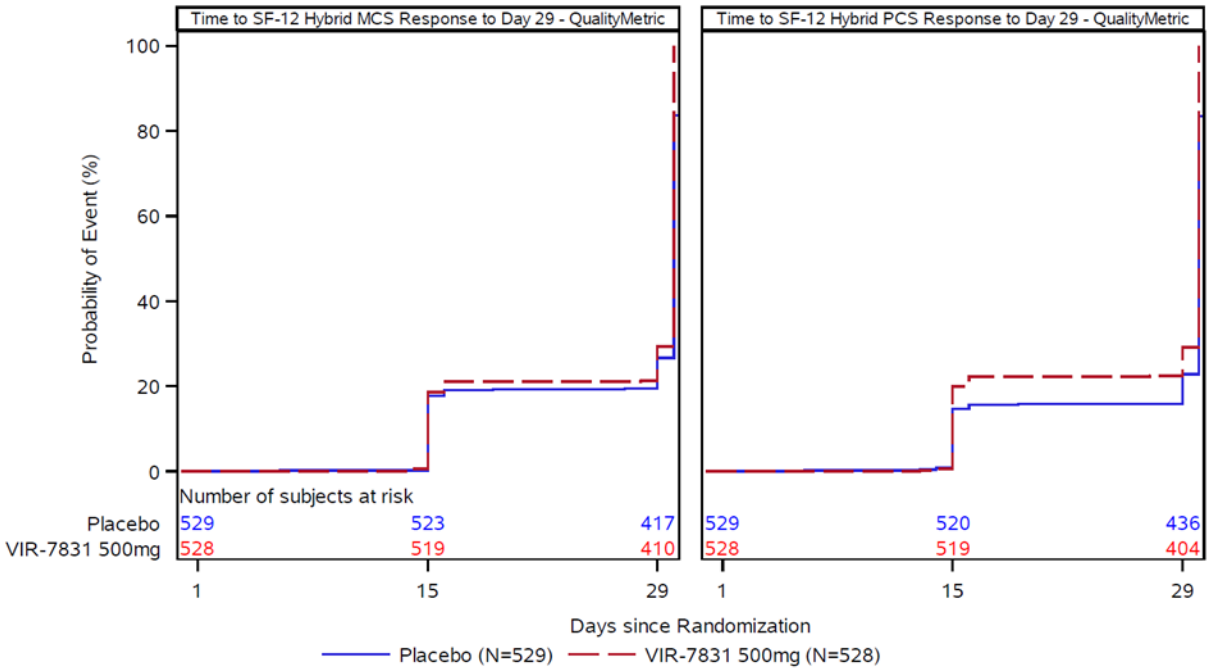

Abbildung 4-21: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS und PCS (QM Ansatz) Ansprechen bis Tag 29 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [22]GSK, 2021, Abbildung 24.7)

Die Sensitivitätsanalyse mit alternativer Zensierung zeigt vergleichbare Ergebnisse, mit statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten von Sotrovimab beim PCS, für den G-BA- und den QM-Ansatz. Diese Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.7.3.2 Zeit bis zum Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-89: Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%) [1]	187 (35)	221 (42)
	Zensiert, n (%)	342 (65)	307 (58)
	Hazard Ratio	0.83	
	95% Konfidenzintervall	(0.69, 1.02)	
	p-Wert	0.071	

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Statistische Methodik	[1] Das Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid PCS-Scores ≥8.7 (G-BA Ansatz) gegenüber Baseline definiert. Hinweise: • Ereignis = Responder. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem spätestens der folgenden Zeitpunkte: - Datum Behandlungsbeginns oder Randomisierungsdatum, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt - Späteste nicht fehlende Beurteilungsdatum. • Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.	
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.10)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz)“ (Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-90: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%) [1]	217 (41)	227 (43)
	Zensiert, n (%)	312 (59)	301 (57)
	Hazard Ratio	0.94
	95% Konfidenzintervall	(0.78, 1.14)
	p-Wert	0.554

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Statistische Methodik	[1] Das Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid MCS-Scores ≥9.9 (G-BA Ansatz) gegenüber Baseline definiert. Hinweise: • Ereignis = Responder. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem spätestens der folgenden Zeitpunkte: - Datum Behandlungsbeginns oder Randomisierungsdatum, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt - Späteste nicht fehlende Beurteilungsdatum. • Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.	
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.9)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz)“ (Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

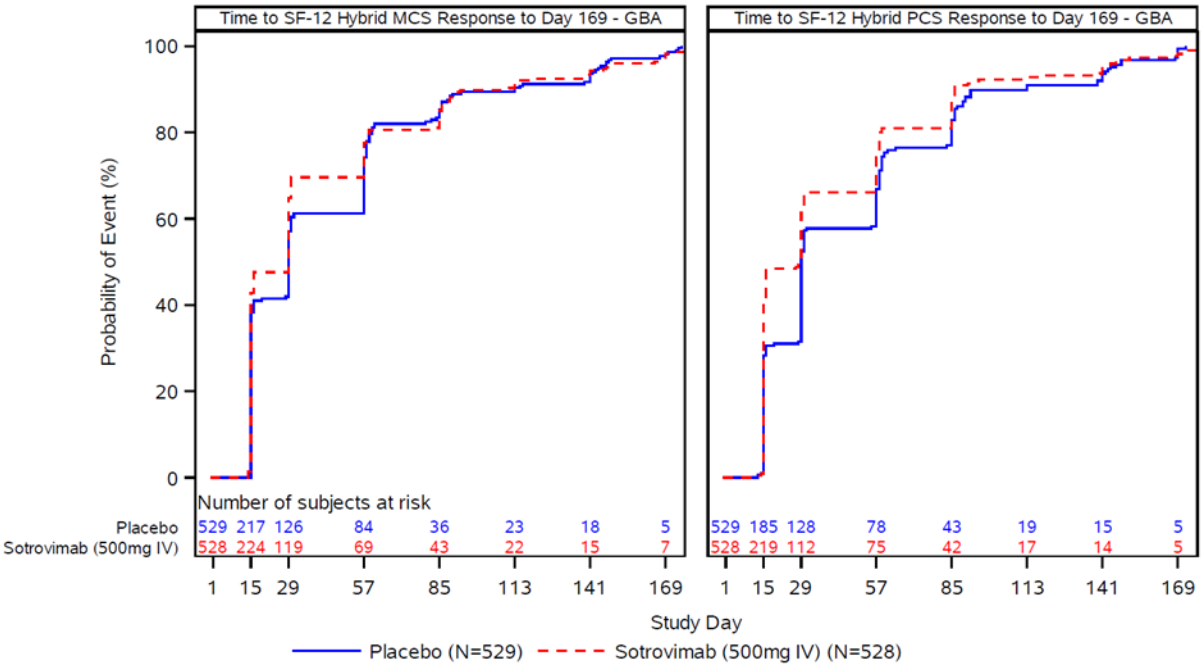

Abbildung 4-22: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS und PCS (G-BA Ansatz) Ansprechen zu Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.6)

Tabelle 4-91: Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%) [1]	233 (44)	255 (48)
	Zensiert, n (%)	296 (56)	273 (52)
	Hazard Ratio	0.80	
	95% Konfidenzintervall	(0.67, 0.96)	
	p-Wert	0.015	
Statistische Methodik	[1] Das Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid PCS-Scores ≥6 (QM Ansatz) gegenüber Baseline definiert. Hinweise: • Ereignis = Responder. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem spätestens der folgenden Zeitpunkte: - Datum Behandlungsbeginns oder Randomisierungsdatum, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt - Späteste nicht fehlende Beurteilungsdatum. • Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.12)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz)“ (Woche 24) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Tabelle 4-92: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Responder, n (%) [1]	254 (48)	263 (50)
	Zensiert, n (%)	275 (52)	265 (50)
	Hazard Ratio	1.03	
	95% Konfidenzintervall	(0.86, 1.22)	
	p-Wert	0.763	
Statistische Methodik	[1] Das Ansprechen war als eine Veränderung des SF-12 Hybrid MCS-Scores ≥7 (QM Ansatz) gegenüber Baseline definiert. Hinweise: • Ereignis = Responder. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem spätestens der folgenden Zeitpunkte: - Datum Behandlungsbeginns oder Randomisierungsdatum, wenn das Datum des Behandlungsbeginns fehlt - Späteste nicht fehlende Beurteilungsdatum. • Hazard Ratio und 95% KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. • Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 34.11)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz)“ (Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

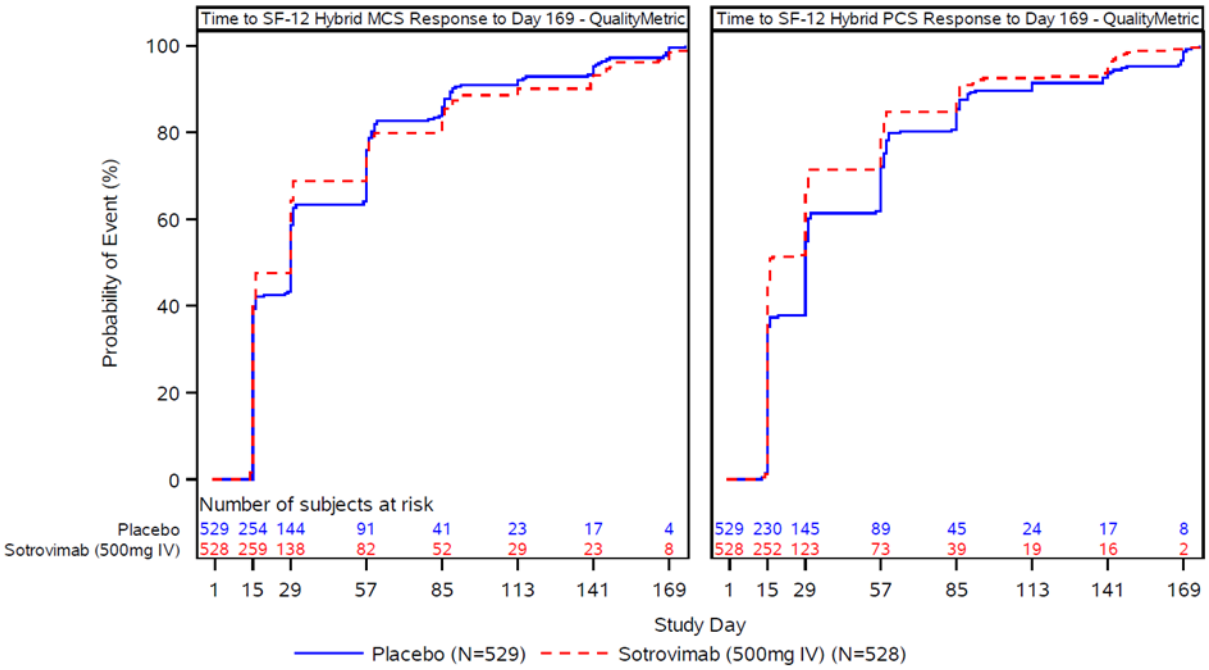

Abbildung 4-23: Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS und PCS (QM Ansatz) Ansprechen zu Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.7)

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.8 Endpunkte zu WPAI – RCT

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von WPAI

Studie	Operationalisierung
214367 (COMET-ICE)	Der WPAI-Fragebogen ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen ([11]Reilly, et al., 1993;[12]Reilly Associates, 2021). Er misst die Auswirkung von gesundheitlichen Problemen auf die Fähigkeit zu arbeiten und Alltagsaktivitäten zu bewältigen. Der WPAI - Allgemeine Gesundheit konnte selbstständig oder durch einen Interviewer durchgeführt werden und bestand aus 6 Fragen: 1. Aktueller Beschäftigungsstatus 2. Versäumte Arbeitszeit aufgrund gesundheitlicher Probleme 3. Versäumte Arbeitszeit aus anderen Gründen 4. Tatsächlich geleistete Arbeitsstunden 5. Grad der Beeinträchtigung der Arbeitsaktivität durch den Gesundheitszustand 6. Grad der Beeinträchtigung im Alltag durch den Gesundheitszustand Mit diesen 6 Fragen können vier Arten von Scores berechnet werden: Absentismus (versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit = Q2/(Q2 + Q4)), Präsentismus (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit = Q5/10), Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit (= Q2/(Q2+Q4)+[(1-(Q2/(Q2+Q4))x (Q5/10)]), Beeinträchtigung der Aktivität im Alltag (= Q6/10). ([12]Reilly Associates, 2021) Die Ergebnisse der einzelnen Scores werden folglich als prozentuale Beeinträchtigung angegeben (0 bis 100%), wobei eine höhere Prozentzahl einen höheren Anteil an versäumter Arbeitszeit und eine stärkere Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten anzeigt. ([11]Reilly, et al., 1993). Der WPAI-Fragebogen wurde von den Patienten im elektronischen Tagebuch an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 ausgefüllt. Ab Woche 8 füllten die Patienten den Fragebogen monatlich aus (Woche 8, 12, 16, 20, und 24). Zur Bewertung der Auswirkungen lokaler Kontaktbeschränkungen (shelter-in-place) und/oder Abriegelungsmaßnahmen (Lockdowns) zu bewerten, wurden vor dem WPAI-Fragebogen Fragen zur sozialen Distanzierung und zur Möglichkeit, vor Ort/im Homeoffice zu arbeiten, gestellt. Der WPAI wurde nur für Patienten der Expansionsphase geplant. Im Dossier wird der WPAI wie folgt dargestellt: • Veränderung des WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) von Baseline an Tag 29, Woche 24 • Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) von Baseline an Tag 29, Woche 24 • Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) von Baseline an Tag 29, Woche 24 • Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) von Baseline an Tag 29, Woche 24 Die Ergebnisse zu den hier nicht dargestellten Visiten befinden sich in Anhang 4-G.

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 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI 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
214367 (COMET-ICE)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der WPAI wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analysen der Veränderung des WPAI im Vergleich zu Baseline ist aufgrund einer Rücklaufquote von <70% die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht erfüllt.

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

4.3.1.3.1.8.1 Endpunkte zu WPAI an Tag 29

Tabelle 4-95: Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	171	204
	Mittelwert	51.83	56.70
	SD	39.040	39.775
	Median	51.02	58.57
	Min/Max	0.0 /100.0	0.0 / 100.0
	Tag 29		
	n	87	107
	Mittelwert	13.17	11.68
	SD	28.345	27.383
	Median	0.00	0.00
	Min/Max	0.0 / 100.0	0.0 / 100.0
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n [1]	90	110
	n [2]	56	74
	LS Mean (95% KI)	13.55 (5.76, 21.34)	13.35 (6.59, 20.12)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-36.11 (-43.90, -28.32)	-36.30 (-43.06, -29.54)
	Differenz	-0.19	
	95% Konfidenzintervall	(-10.53, 10.14)	
	p-Wert	0.971	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.01 (-0.35, 0.34)	

Studie	**Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.14;[22]GSK, 2021, Tabelle 24.7)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)“ an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 15 befinden sich in Anhang 4-G.

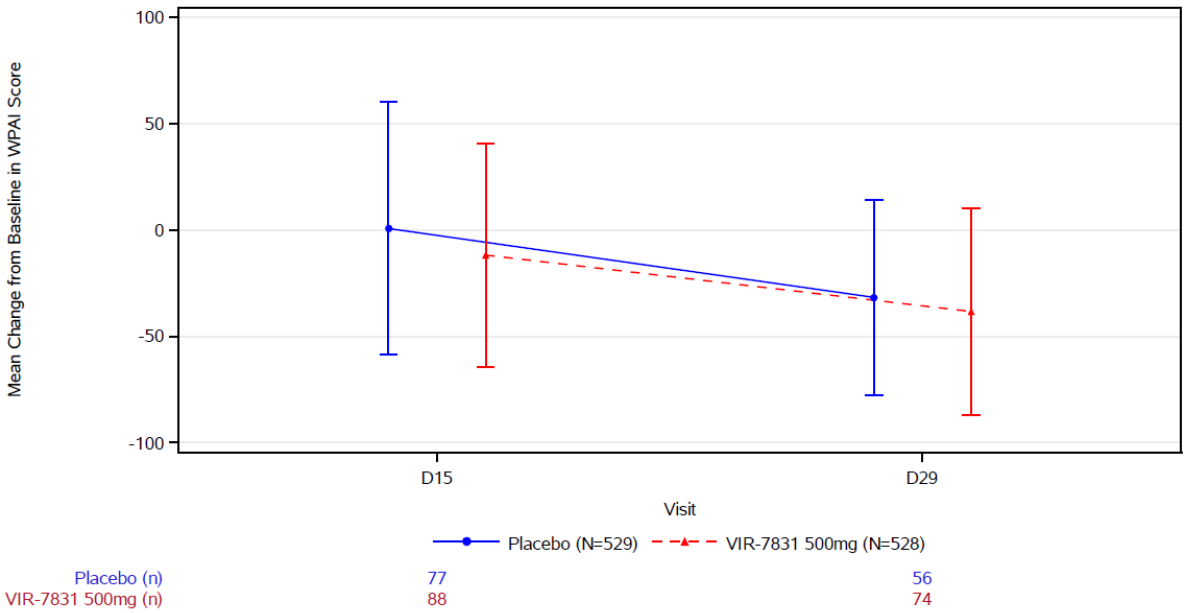

Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Tag 29 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 6)

Im zeitlichen Verlauf ist ein sehr geringer Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der nicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag anhält.

Tabelle 4-96: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	62	63
	Mittelwert	49.03	41.11
	SD	31.032	29.518
	Median	50.00	40.00
	Min/Max	0.0 / 100.0	0.0 / 100.0
	Tag 29		
	n	62	71
	Mittelwert	23.71	24.37
	SD	18.751	23.036
	Median	20.00	10.00
	Min/Max	0.0 / 80.0	0.0 / 100.0
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n [1]	28	34
	n [2]	17	23
	LS Mean (95% KI)	24.03 (14.66, 33.40)	25.00 (16.81, 33.18)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-22.74 (-32.11, -13.37)	-21.78 (-29.96, -13.60)
	Differenz	0.96	
	95% Konfidenzintervall	(-11.54, 13.47)	
	p-Wert	0.877	
	Hedges' g (95% KI) [3]	0.05 (-0.58, 0.68)	

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.14;[22]GSK, 2021, Tabelle 24.7)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)“ an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 15 befinden sich in Anhang 4-G.

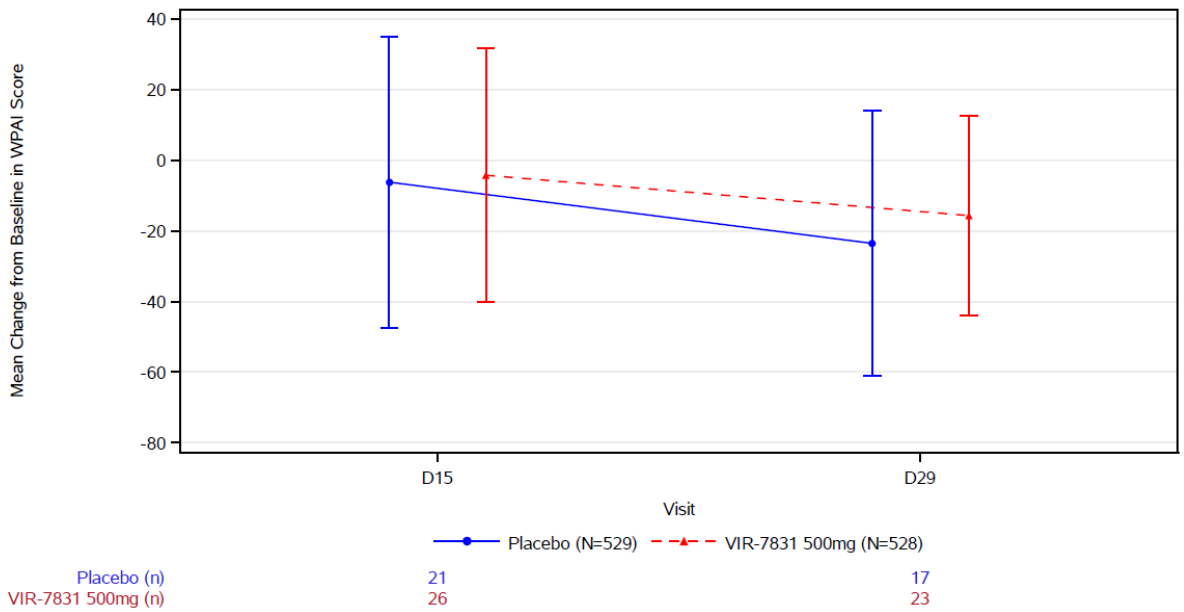

Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Tag 29 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 6)

Im zeitlichen Verlauf ist ein leichter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag etwas verstärkt.

Tabelle 4-97: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	62	62
	Mittelwert	64.23	53.86
	SD	29.983	32.651
	Median	68.88	66.62
	Min/Max	0.0 / 100.0	0.0 / 100.0
	Tag 29		
	n	62	70
	Mittelwert	28.68	28.27
	SD	23.261	25.734
	Median	20.00	20.00
	Min/Max	0.0 / 92.5	0.0 / 100.0
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n [1]	28	33
	n [2]	17	22
	LS Mean (95% KI)	27.74 (16.38, 39.10)	31.22 (21.03, 41.41)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-31.47 (-42.83, -20.11)	-27.99 (-38.18, -17.80)
	Differenz	3.48	
	95% Konfidenzintervall	(-11.89, 18.85)	
	p-Wert	0.649	
	Hedges' g (95% KI) [3]	0.15 (-0.49, 0.78)	

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.14;[22]GSK, 2021, Tabelle 24.7)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)“ an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 15 befinden sich in Anhang 4-G.

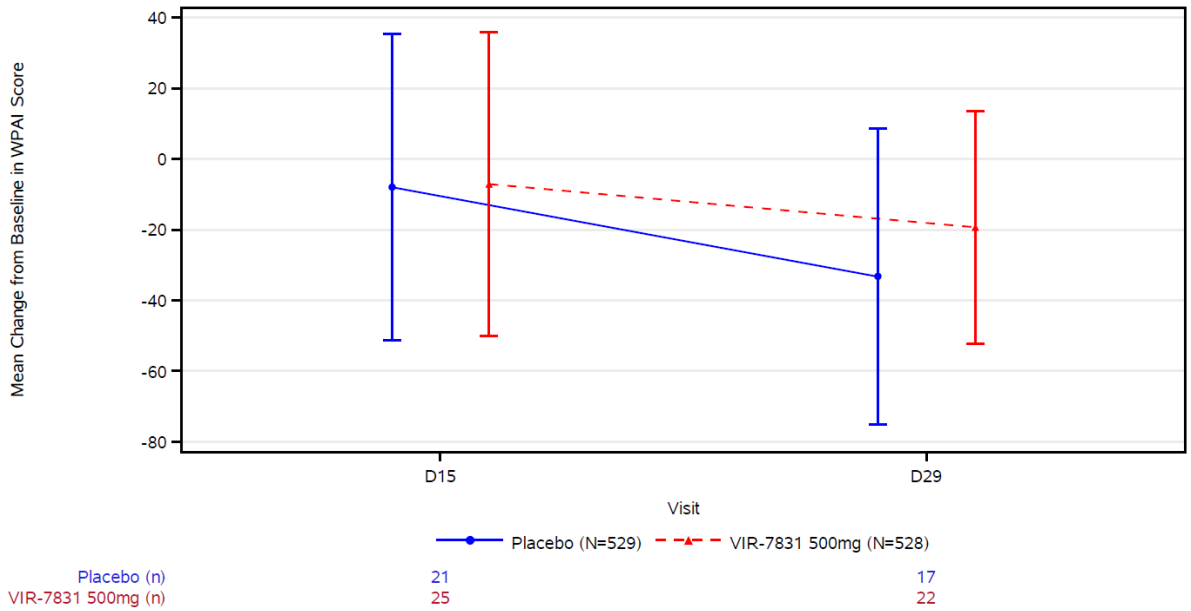

Abbildung 4-26: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Tag 29 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle:[16]GSK, 2021, Abbildung 6)

Im zeitlichen Verlauf ist ein leichter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen, der sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an 29 Tag etwas verstärkt.

Tabelle 4-98: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	201	189
	Mittelwert	61.09	54.87
	SD	28.979	31.549
	Median	70.00	60.00
	Min/Max	0.0 / 100.0	0.0 / 100.0
	Tag 29		
	n	178	177
	Mittelwert	28.03	24.63
	SD	25.646	24.818
	Median	20.00	10.00
	Min/Max	0.0 / 100.0	0.0 / 100.0
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n [1]	120	122
	n [2]	100	95
	LS Mean (95% KI)	29.47 (24.66, 34.28)	27.08 (22.18, 31.97)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-29.54 (-34.35, -24.72)	-31.93 (-36.83, -27.04)
	Differenz	-2.40	
	95% Konfidenzintervall	(-9.28, 4.48)	
	p-Wert	0.493	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.10 (-0.38, 0.18)	

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) an Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.14;[22]GSK, 2021, Tabelle 24.7)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)“ an Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visite an Tag 15 befinden sich in Anhang 4-G.

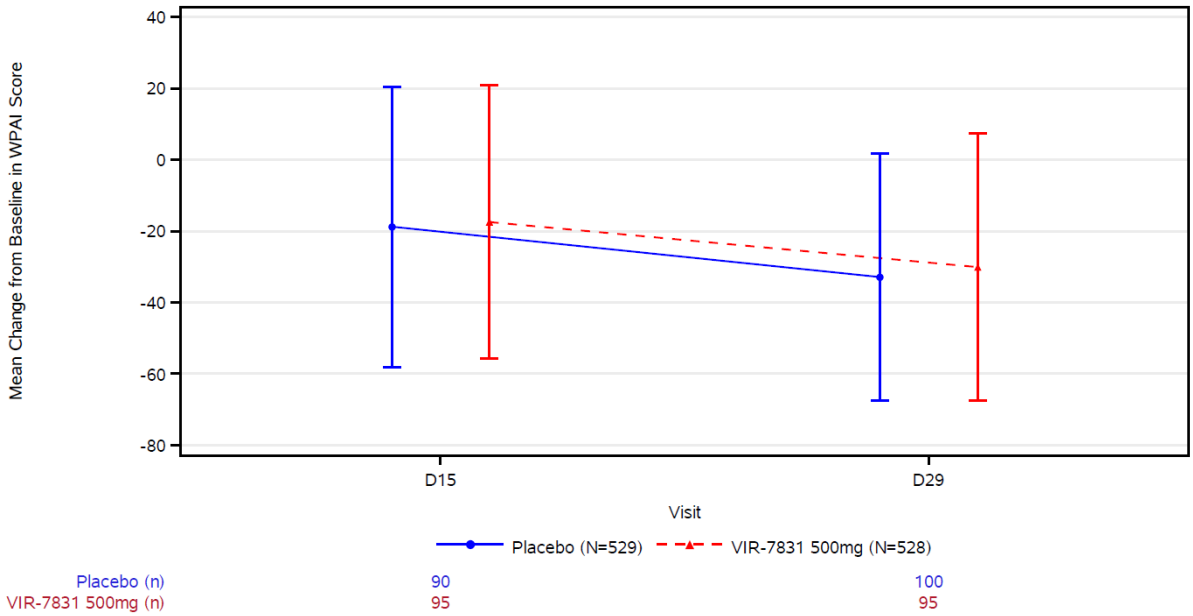

Abbildung 4-27: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Tag 29 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [16]GSK, 2021, Abbildung 4.7)

Im zeitlichen Verlauf ist ein geringer Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab zu erkennen.

4.3.1.3.1.8.2 Endpunkte zu WPAI zu Woche 24

Tabelle 4-99: Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	177	212
	Mittelwert	52.78	56.59
	SD	39.421	39.803
	Median	55.56	58.57
	Min/Max	0.0 / 100.0	0.0 / 100.0
	Woche 24		
	n	98	104
	Mittelwert	1.81	5.32
	SD	8.020	17.466
	Median	0.00	0.00
	Min/Max	0.0 / 50.0	0.0 / 100.0
	Veränderung zu Baseline zu Woche 24		
	n [1]	118	143
	n [2]	69	75
	LS Mean (95% KI)	2.13 (-1.25, 5.50)	4.54 (1.29, 7.78)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-48.62 (-51.99, -45.24)	-46.21 (-49.45, -42.97)
	Differenz	2.41	
	95% Konfidenzintervall	(-2.27, 7.09)	
	p-Wert	0.311	
	Hedges' g (95% KI) [3]	0.17 (-0.16, 0.50)	

Studie	**Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.113;[22]GSK, 2021, Tabelle 34.3)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)“ in Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 20 befinden sich in Anhang 4-G.

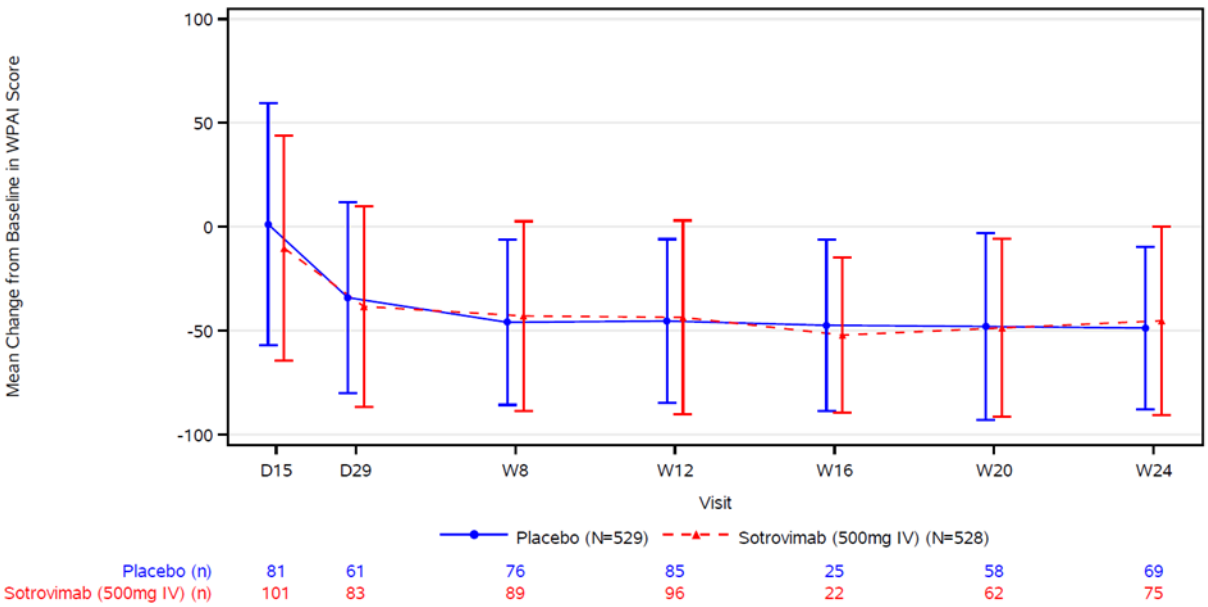

Abbildung 4-28: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.8)

Im zeitlichen Verlauf ist kein Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle zu erkennen.

Tabelle 4-100: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	65	69
	Mittelwert	49.85	41.88
	SD	32.186	30.500
	Median	50.00	40.00
	Min/Max	0.0 / 100.0	0.0 / 100.0
	Woche 24		
	n	96	102
	Mittelwert	8.23	11.08
	SD	16.415	18.288
	Median	0.00	0.00
	Min/Max	0.0 / 70.0	0.0 / 80.0
	Veränderung zu Baseline zu Woche 24		
	n [1]	45	54
	n [2]	27	28
	LS Mean (95% KI)	12.48 (4.99, 19.96)	14.48 (7.22, 21.74)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-33.08 (-40.56, -25.59)	-31.08 (-38.33, -23.82)
	Differenz	2.00	
	95% Konfidenzintervall	(-8.48, 12.48)	
	p-Wert	0.704	
	Hedges' g (95% KI) [3]	0.10 (-0.43, 0.63)	

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.113;[23]GSK, 2021, Tabelle 34.3)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)“ in Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 20 befinden sich in Anhang 4-G.

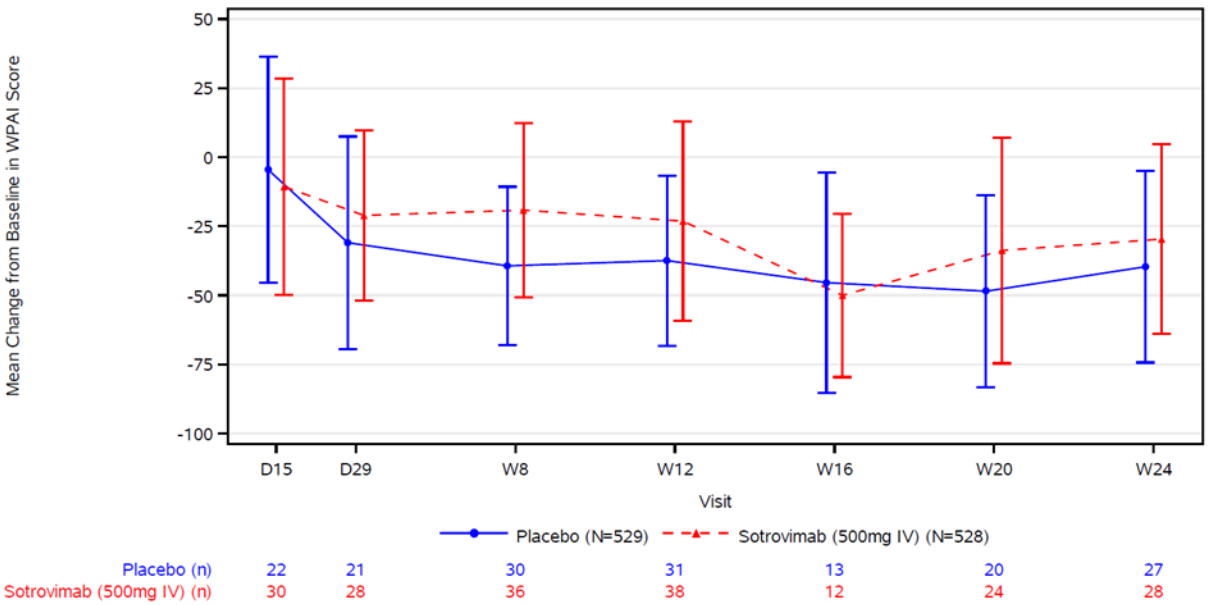

Abbildung 4-29: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.8)

Im zeitlichen Verlauf ist zu den meisten Zeitpunkten ein leichter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle zu erkennen.

Tabelle 4-101: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	65	68
	Mittelwert	64.34	54.87
	SD	31.005	33.143
	Median	70.00	69.62
	Min/Max	0.0 / 100.0	0.0 / 100.0
	Woche 24		
	n	95	100
	Mittelwert	9.65	13.32
	SD	18.219	21.871
	Median	0.00	0.00
	Min/Max	0.0 / 85.0	0.0 / 92.0
	Veränderung zu Baseline zu Woche 24		
	n [1]	45	53
	n [2]	27	25
	LS Mean (95% KI)	12.13 (3.68, 20.58)	18.81 (10.21, 27.41)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-46.80 (-55.26, -38.35)	-40.13 (-48.73, -31.53)
	Differenz	6.67	
	95% Konfidenzintervall	(-5.46, 18.81)	
	p-Wert	0.276	
	Hedges' g (95% KI) [3]	0.30 (-0.24, 0.85)	

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.113;[23]GSK, 2021, Tabelle 34.3)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)“ in Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 20 befinden sich in Anhang 4-G.

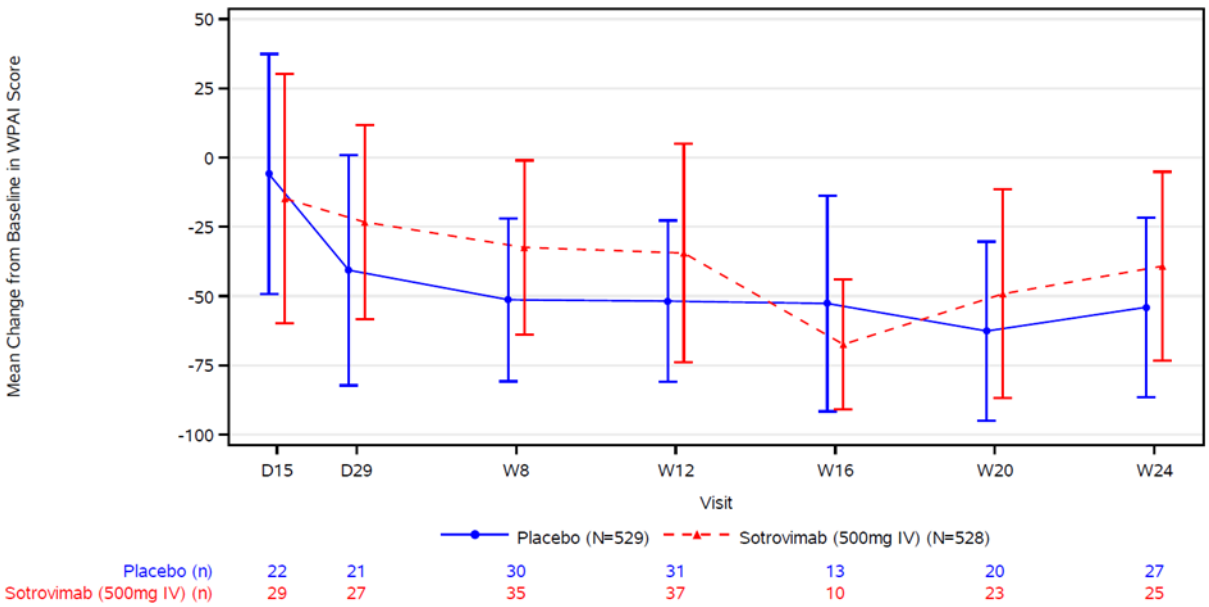

Abbildung 4-30: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.8)

Im zeitlichen Verlauf ist zu den meisten Zeitpunkten ein leichter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle zu erkennen.

Tabelle 4-102: Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Baseline		
	n	221	207
	Mittelwert	60.23	54.06
	SD	29.503	31.714
	Median	70.00	60.00
	Min/Max	0.0 / 100.0	0.0 / 100.0
	Woche 24		
	n	177	173
	Mittelwert	13.28	14.97
	SD	22.900	24.557
	Median	0.00	0.00
	Min/Max	0.0 / 90.0	0.0 / 90.0
	Veränderung zu Baseline zu Woche 24		
	n [1]	161	160
	n [2]	91	92
	LS Mean (95% KI)	11.43 (6.98, 15.88)	16.99 (12.51, 21.46)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-44.92 (-49.38, -40.47)	-39.37 (-43.85, -34.89)
	Differenz	5.55	
	95% Konfidenzintervall	(-0.76, 11.87)	
	p-Wert	0.085	
	Hedges' g (95% KI) [3]	0.26 (-0.04, 0.55)	

Studie	**Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 24**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS-Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Visite und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlung durchgeführt. • WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.113;[23]GSK, 2021, Tabelle 34.3)		

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)“ in Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Die zusätzlichen Ergebnisse der Visiten an Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 20 befinden sich in Anhang 4-G.

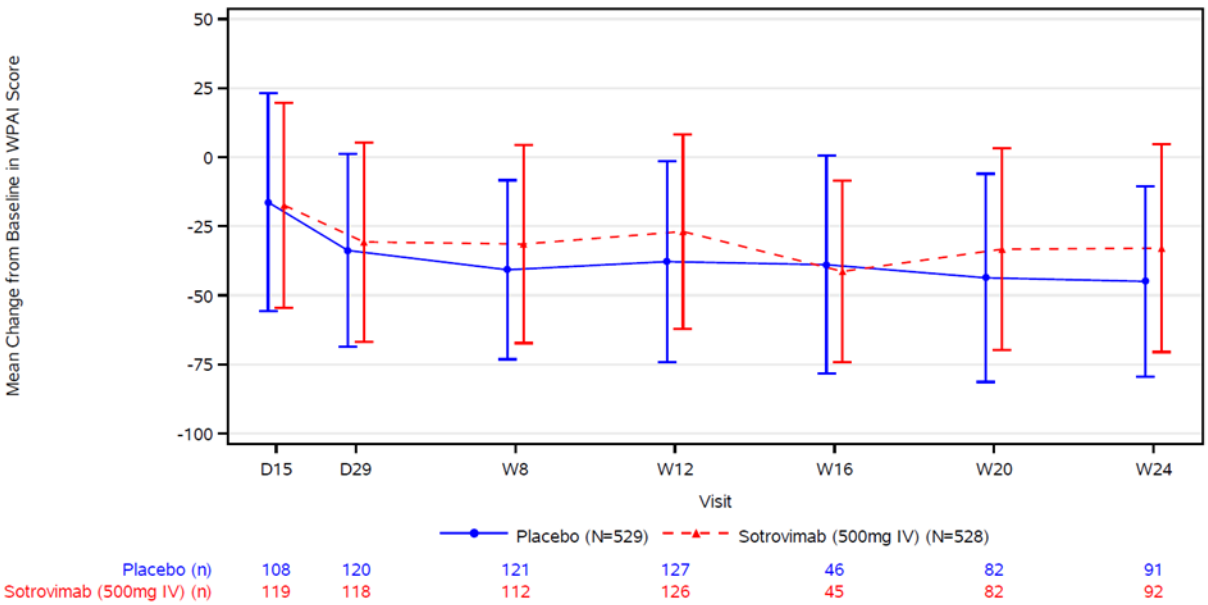

Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: [23]GSK, 2021, Abbildung 34.8)

Im zeitlichen Verlauf ist zu den meisten Zeitpunkten ein geringer Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle zu erkennen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.9 Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen – RCT

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
214367 (COMET-ICE)	<u>Unerwünschte Ereignisse</u> Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, während der Behandlung mit Studienmedikation, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation haben musste. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. klinisch signifikante abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs. UEs konnten das Auftreten neuer Erkrankungen und die Exazerbation bereits bestehender Erkrankungen umfassen. Alle UEs wurden im elektronischen Case Report Form (eCRF) des Patienten erfasst. Begleiterkrankungen, die bereits vor Eintritt in die Studie bestanden, wurden nicht als UEs gewertet, es sei denn, sie verschlimmerten sich während des Behandlungszeitraums. Vorbestehende Erkrankungen wurden im eCRF dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA kodiert. <u>Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3</u> Die Definition von schweren unerwünschten Ereignissen mit DAIDS Grad ≥3 unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien, die zu einer Einstufung als schwer führen. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)</u> Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien, die zu

einer Einstufung als schwerwiegend führen. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:

- lebensbedrohlich war,
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte,
- in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultierte,
- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatientin zur Folge hatte,
- als wichtig erachtet wurde. Dies war dann der Fall, wenn nach angemessener klinischer Beurteilung festgestellt wurde, dass diese die Patientin gefährden könnten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um ein SUE zu verhindern.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien, die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:

- zum Tod führte

Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Bei „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ handelt es sich um UEs die zum Studienabbruch führen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Definition von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UESI) und anderer UEs von Interesse unterschied sich von den allgemeinen UEs nur hinsichtlich der Auswahl von spezifischen UEs für eine der Gruppen der UEs von speziellem Interesse.

Diese beiden Gruppen von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sind im Folgenden aufgeführt: Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit und kardiale Ereignisse von besonderem Interesse.

Unerwünschten Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19

Von den Auswertungen der unerwünschten Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 wurden alle unerwünschten Ereignisse aus der präspezifizierten Liste (siehe Abschnitt 4.2.5.2) ausgeschlossen die sich mehr als 24 Stunden und höchstens 10 Tage nach der Einnahme der Studienmedikation ereignet haben.

Untersuchungen zur Sicherheit wurden zu jeder Visite durchgeführt, von Screening bis Woche 12 (UEs) bzw. bis 24 Wochen (SUEs). Zusätzliche, ungeplante Untersuchungen (wie z.B. Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und Labortests) konnten im Rahmen der Studie jederzeit durchgeführt werden, wenn diese klinisch indiziert waren, um eine geeignete Überwachung der Sicherheit zu gewährleisten.

Es erfolgten zwei Auswertungen der unerwünschten Ereignisse.

Auswertung Tag 29, die primäre Studienauswertung für die Wirksamkeit, umfasst alle unerwünschten Ereignisse die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für diese Auswertung (27 April 2021) in der Studiendatenbank dokumentiert waren. Dies konnten also auch Ereignisse sein, die nach einem patientenindividuellen Tag 29 aufgetreten sind, abhängig von der Dauer, für die ein Patient bis zu diesem Zeitpunkt bereits in der Studie eingeschlossen war. Die in die Auswertung eingehende Beobachtungszeit ist für jeden Patienten individuell unterschiedlich und abhängig vom Zeitpunkt des individuellen Studienbeginns.

Auswertung Woche 24, die finale Sicherheitsauswertung, wurde nach Abschluss der Studie durchgeführt. Alle Patienten, die die Studie nicht vorzeitig beendet haben, wurden dafür über die gesamte Studiendauer von 24 Wochen beobachtet.

Im Dossier werden die unerwünschten Ereignisse für die beiden Auswertungen, Tag 29 und Woche 24, wie folgt dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19
- Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3
- Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19
- Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Schwerwiegende Ereignisse von besonderem Interesse

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 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse 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**
214367 (COMET-ICE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Unerwünschte Ereignisse wurden als Sicherheitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population.

Für die Analyse der Endpunkte zu Unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.9.1 Auswertung Tag 29

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

4.3.1.3.1.9.1.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-105: Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	123 (23.4)	114 (21.8)
	Odds Ratio	0.91	
	95% Konfidenzintervall	(0.68, 1.22)	
	Relatives Risiko	0.93	
	95% Konfidenzintervall	(0.74, 1.17)	
	Absolute Risikodifferenz	-1.59	
	95% Konfidenzintervall	(-6.65, 3.47)	
	p-Wert [1]	0.555	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" (Auswertung Tag 29) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-106: Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	101 (19.2)	110 (21.0)
	Odds Ratio	1.12	
	95% Konfidenzintervall	(0.83, 1.52)	
	Relatives Risiko	1.10	
	95% Konfidenzintervall	(0.86, 1.39)	
	Absolute Risikodifferenz	1.83	
	95% Konfidenzintervall	(-3.02, 6.68)	
	p-Wert [1]	0.488	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PTs) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.81)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19“ (Auswertung Tag 29) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-107: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Tag 29)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**			
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC **PT**	**n (%)**	**n (%)**	**OR (95% KI)** **p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (8.2)	16 (3.1)	0.35 (0.20, 0.64) <0.001	0.37 (0.21, 0.66)	-5.12 (-7.88, -2.35)
COVID-19 Pneumonie	22 (4.2)	5 (1.0)	0.22 (0.06, 0.61) 0.001	0.23 (0.09, 0.60)	-3.23 (-5.13, -1.32)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (4.8)	20 (3.8)	0.80 (0.44, 1.45) 0.543	0.80 (0.45, 1.43)	-0.93 (-3.38, 1.52)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	22 (4.2)	17 (3.3)	0.77 (0.40, 1.47) 0.514	0.78 (0.42, 1.45)	-0.93 (-3.22, 1.36)
Untersuchungen	13 (2.5)	19 (3.6)	1.49 (0.73, 3.04) 0.288	1.47 (0.73, 2.95)	1.16 (-0.92, 3.24)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums	21 (4.0)	11 (2.1)	0.52 (0.25, 1.08) 0.105	0.53 (0.26, 1.08)	-1.89 (-3.97, 0.19)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (3.0)	14 (2.7)	0.88 (0.42, 1.82) 0.853	0.88 (0.43, 1.78)	-0.36 (-2.38, 1.65)
Kopfschmerzen	11 (2.1)	4 (0.8)	0.36 (0.08, 1.23) 0.116	0.37 (0.12, 1.14)	-1.33 (-2.76, 0.11)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (1.7)	14 (2.7)	1.58 (0.63, 4.18) 0.301	1.56 (0.68, 3.58)	0.97 (-0.81, 2.74)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (1.7)	12 (2.3)	1.35 (0.52, 3.66) 0.518	1.34 (0.57, 3.16)	0.58 (-1.11, 2.28)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (1.9)	7 (1.3)	0.70 (0.22, 2.06) 0.626	0.70 (0.27, 1.84)	-0.56 (-2.09, 0.96)

Studie	**Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Tag 29)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**	**OR (95% KI) p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC PT	**n (%)**	**n (%)**			
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.				
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.1)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT" (Auswertung Tag 29) für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" und „COVID-19 Pneumonie" einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. Die restlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-108: Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 nach SOC und PT (Auswertung Tag 29)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**	**OR (95% KI) p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC PT	**n (%)**	**n (%)**			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (4.4)	19 (3.6)	0.82 (0.44, 1.53) 0.637	0.83 (0.46, 1.51)	-0.74 (-3.11, 1.63)

Studie	**Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 nach SOC und PT (Auswertung Tag 29)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**			
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC PT	**n (%)**	**n (%)**	**OR (95% KI) p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	22 (4.2)	17 (3.3)	0.77 (0.40, 1.47) 0.514	0.78 (0.42, 1.45)	-0.93 (-3.22, 1.36)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (4.9)	12 (2.3)	0.45 (0.23, 0.90) 0.030	0.46 (0.24, 0.91)	-2.65 (-4.90, -0.40)
Untersuchungen	13 (2.5)	19 (3.6)	1.49 (0.73, 3.04) 0.288	1.47 (0.73, 2.95)	1.16 (-0.92, 3.24)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (2.5)	12 (2.3)	0.93 (0.42, 2.05) >0.999	0.93 (0.43, 2.02)	-0.18 (-2.02, 1.67)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums	15 (2.9)	10 (1.9)	0.66 (0.26, 1.60) 0.419	0.67 (0.30, 1.48)	-0.94 (-2.78, 0.90)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (1.7)	14 (2.7)	1.58 (0.63, 4.18) 0.301	1.56 (0.68, 3.58)	0.97 (-0.81, 2.74)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (1.7)	12 (2.3)	1.35 (0.52, 3.66) 0.518	1.34 (0.57, 3.16)	0.58 (-1.11, 2.28)
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PT) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.				
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.81)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 nach SOC und PT“ (Auswertung Tag 29) für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. Die restlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

4.3.1.3.1.9.1.2 Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3

Tabelle 4-109: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem schweren UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	39 (7.4)	15 (2.9)
	Odds Ratio	0.37	
	95% Konfidenzintervall	(0.20, 0.68)	
	Relatives Risiko	0.39	
	95% Konfidenzintervall	(0.22, 0.69)	
	Absolute Risikodifferenz	-4.55	
	95% Konfidenzintervall	(-7.20, -1.89)	
	p-Wert [1]	0.001	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.73)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3“ (Auswertung Tag 29) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Tabelle 4-110: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem schweren UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	21 (4.0)	13 (2.5)
	Odds Ratio	0.61	
	95% Konfidenzintervall	(0.30, 1.24)	
	Relatives Risiko	0.62	
	95% Konfidenzintervall	(0.32, 1.23)	
	Absolute Risikodifferenz	-1.51	
	95% Konfidenzintervall	(-3.65, 0.63)	
	p-Wert [1]	0.222	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PT) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.82)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19" (Auswertung Tag 29) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-111: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT (Auswertung Tag 29)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**	**OR (95% KI) p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC PT	**n (%)**	**n (%)**			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (4.8)	4 (0.8)	0.15 (0.04, 0.45) <0.001	0.16 (0.06, 0.46)	-3.99 (-5.95, -2.02)
COVID-19 Pneumonie	21 (4.0)	3 (0.6)	0.14 (0.03, 0.47) <0.001	0.14 (0.04, 0.48)	-3.42 (-5.21, -1.62)
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.				
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.73)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT" (Auswertung Tag 29) für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" und „COVID-19 Pneumonie" einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Für eine Auswertung der schweren unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) haben sich auf Grund der geringen Anzahl an Ereignissen keine SOC und PTs qualifiziert.

4.3.1.3.1.9.1.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-112: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	32 (6.1)	11 (2.1)
	Odds Ratio	0.33	
	95% Konfidenzintervall	(0.17, 0.67)	
	Relatives Risiko	0.35	
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 0.68)	
	Absolute Risikodifferenz	-3.98	
	95% Konfidenzintervall	(-6.36, -1.60)	
	p-Wert [1]	0.002	
statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" (Auswertung Tag 29) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Tabelle 4-113: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	15 (2.9)	9 (1.7)
	Odds Ratio	0.60	
	95% Konfidenzintervall	(0.23, 1.47)	
	Relatives Risiko	0.60	
	95% Konfidenzintervall	(0.27, 1.37)	
	Absolute Risikodifferenz	-1.13	
	95% Konfidenzintervall	(-2.94, 0.68)	
	p-Wert [1]	0.302	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PT) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.83)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19“ (Auswertung Tag 29) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-114: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Tag 29)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**			
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC **PT**	**n (%)**	**n (%)**	**OR (95% KI)** **p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (4.8)	5 (1.0)	0.19 (0.06, 0.52) <0.001	0.20 (0.08, 0.52)	-3.80 (-5.80, -1.80)
COVID-19 Pneumonie	20 (3.8)	3 (0.6)	0.15 (0.03, 0.50) <0.001	0.15 (0.05, 0.50)	-4.99 (-4.53, -1.47)
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko<1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.				
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.2)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ (Auswertung Tag 29) für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „COVID-19 Pneumonie“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Für eine Auswertung der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) haben sich auf Grund der geringen Anzahl an Ereignissen keine SOC und PTs qualifiziert.

4.3.1.3.1.9.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)

Tabelle 4-115: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	29 (5.5)	11 (2.1)
	Odds Ratio	0.37	
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 0.75)	
	Relatives Risiko	0.38	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 0.76)	
	Absolute Risikodifferenz	-3.41	
	95% Konfidenzintervall	(5.72, -1.10)	
	p-Wert [1]	0.005	
statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.9)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ (Auswertung Tag 29) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Tabelle 4-116: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	14 (2.7)	9 (1.7)
	Odds Ratio	0.64	
	95% Konfidenzintervall	(0.24, 1.61)	
	Relatives Risiko	0.65	
	95% Konfidenzintervall	(0.28, 1.48)	
	Absolute Risikodifferenz	-0.94	
	95% Konfidenzintervall	(-2.71, 0.83)	
	p-Wert [1]	0.400	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PT) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.85)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19" (Auswertung Tag 29) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-117: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT (Auswertung Tag 29)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**	**OR (95% KI) p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC PT	**n (%)**	**n (%)**			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (4.2)	5 (1.0)	0.22 (0.06, 0.61) 0.001	0.23 (0.09, 0.60)	-3.23 (-5.13, -1.32)
COVID-19 Pneumonie	18 (3.4)	3 (0.6)	0.16 (0.03, 0.56) 0.001	0.17 (0.05, 0.57)	-2.85 (-4.53, -1.17)
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.				
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.9)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT“ (Auswertung Tag 29) für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „COVID-19 Pneumonie“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Für eine Auswertung der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) haben sich auf Grund der geringen Anzahl an Ereignissen keine SOC und PTs qualifiziert.

4.3.1.3.1.9.1.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Tabelle 4-118: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE (tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	4 (0.8)	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz	-0.76	
	95% Konfidenzintervall	(-1.50, -0.02)	
	p-Wert [1]	NBB	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.8)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich (Auswertung)" Tag 29 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

In der Studie 214367 (COMET-ICE) kam es zu 4 tödlichen schwerwiegenden Ereignissen in der Kontrollgruppe:

Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19:

- 2 der tödlichen SUEs waren eine COVID-19 Pneumonie

Ereignisse ohne Zusammenhang mit COVID-19:

- 1 tödliches SUE war eine Pneumonie und gemäß der Liste nicht COVID-19 bezogen
- Das zweite tödliche SUE war ein Atemstillstand und trat erst nach dem relevanten Zeitfenster (>24 Stunden und ≤10 Tage nach der Einnahme der Studienmedikation) für ein COVID-19 bezogenes Ereignis auf

4.3.1.3.1.9.1.6 Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-119: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation, das zu einem Studienabbruch führte, n (%)	4 (0.8)	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz (%)	-0.76	
	95% Konfidenzintervall	(-1.50, -0.02)	
	p-Wert	NBB	
statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.3)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Auswertung Tag 29)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-120: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (0.4)	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz	-0.38	
	95% Konfidenzintervall	(-0.91, 0.15)	
	p-Wert [1]	NBB	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PT) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.84)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19“ (Auswertung Tag 29) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-121: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	SOC **PT**		
	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation, das zu einem Studienabbruch führte, n (%)	4 (<1)	0
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	3 (<1)	0
	COVID-19 Pneumonie, n (%)	2 (<1)	0
	Pneumonie, n (%)	1 (<1)	0
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	1 (<1)	0
	Übelkeit, n (%)	1 (<1)	0
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 3.10)			

4.3.1.3.1.9.1.7 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-122: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auswertung Tag 29)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**			
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**	**OR (95% KI) p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Gruppe	**n (%)**	**n (%)**			
Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit [2]	6 (1.1)	6 (1.1)	1.01 (0.27, 3.79) >0.999	1.01 (0.33, 3.10)	0.01 (-1.28, 1.29)
Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit [2]	0	0	-	-	-
Kardiale Ereignisse von besonderem Interesse [3]	0	1 (0.2)	NBB	NBB	0.19 (-0.18, 0.57)
Schwerwiegende kardiale Ereignisse von besonderem Interesse [3]	0	1 (0.2)	NBB	NBB	0.19 (-0.18, 0.57)
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test. [2] Infusionsbedingte Reaktionen (einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen) wurden anhand einer Auswahl von PT definiert und umfassen nur Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Studienbehandlung auftraten (oder UEs, die an Tag 1 oder Tag 2 begannen, wenn der Zeitpunkt des Auftretens der UEs nicht bekannt war). [3] Kardiale Ereignisse wurden anhand einer Auswahl von Sub-SMQs und ausgewählten PT definiert. Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.				
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.4, 23.5, 23.6, 23.7)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ (Auswertung Tag 29) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Alle infusionsbedingten Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit sind vom DAIDS Grad 1 und 2, das kardiale Ereignis von besonderem Interesse ist vom DAIDS Grad 2.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.9.2 Auswertung Woche 24

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

4.3.1.3.1.9.2.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-123: Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	140 (26.6)	133 (25.4)
	Odds Ratio	0.94	
	95% Konfidenzintervall	(0.71, 1.24)	
	Relatives Risiko	0.96	
	95% Konfidenzintervall	(0.78, 1.17)	
	Absolute Risikodifferenz	-1.19	
	95% Konfidenzintervall	(-6.50, 4.12)	
	p-Wert [1]	0.674	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.1)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" (Auswertung Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-124: Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	121 (23.0)	128 (24.5)
	Odds Ratio	1.08	
	95% Konfidenzintervall	(0.82, 1.44)	
	Relatives Risiko	1.06	
	95% Konfidenzintervall	(0.86, 1.32)	
	Absolute Risikodifferenz	1.47	
	95% Konfidenzintervall	(-3.68, 6.62)	
	p-Wert [1]	0.612	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PTs) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.81)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19“ (Auswertung Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-125: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Woche 24)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**			
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC **PT**	**n (%)**	**n (%)**	**OR (95% KI)** **p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	48 (9.1)	21 (4.0)	0.42 (0.25, 0.71) 0.002	0.44 (0.27, 0.72)	-5.11 (-8.09, -2.13)
COVID-19 Pneumonie	22 (4.2)	5 (1.0)	0.22 (0.06, 0.61) 0.002	0.23 (0.09, 0.60)	-3.23 (-5.13, -1.32)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (5.1)	23 (4.4)	0.85 (0.48, 1.50) 0.665	0.86 (0.50, 1.47)	-0.74 (-3.31, 1.84)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums	25 (4.8)	16 (3.1)	0.63 (0.33, 1.20) 0.203	0.64 (0.35, 1.19)	-1.69 (-4.04, 0.65)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	22 (4.2)	18 (3.4)	0.82 (0.43, 1.54) 0.630	0.82 (0.45, 1.52)	-0.74 (-3.06, 1.58)
Untersuchungen	14 (2.7)	24 (4.6)	1.76 (0.90, 3.44) 0.101	1.72 (0.90, 3.30)	1.93 (-0.33, 4.19)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (3.4)	20 (3.8)	1.12 (0.59, 2.15) 0.745	1.12 (0.60, 2.09)	0.40 (-1.86, 2.66)
Kopfschmerzen	11 (2.1)	7 (1.3)	0.64 (0.21, 1.81) 0.477	0.64 (0.25, 1.64)	-0.75 (-2.32, 0.82)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (2.5)	21 (4.0)	1.65 (0.82, 3.33) 0.168	1.62 (0.82, 3.21)	1.54 (-0.60, 3.69)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (1.9)	17 (3.3)	1.73 (0.74, 4.28) 0.179	1.71 (0.79, 3.70)	1.35 (-0.57, 3.27)

Studie	**Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Woche 24)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**	**OR (95% KI)** **p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC **PT**	**n (%)**	**n (%)**			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (2.9)	10 (1.9)	0.66 (0.26, 1.60) 0.419	0.67 (0.30, 1.48)	-0.94 (-2.78, 0.90)
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.				
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.1)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT" (Auswertung Woche 24) für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" und „COVID-19 Pneumonie" einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. Die restlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-126: Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 nach SOC und PT (Auswertung Woche 24)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**			
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC **PT**	**n (%)**	**n (%)**	**OR (95% KI)** **p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (6.3)	17 (3.3)	0.50 (0.28, 0.91) 0.029	0.52 (0.29, 0.92)	-3.02 (-5.59, -0.45)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (4.8)	22 (4.2)	0.88 (0.49, 1.58) 0.766	0.89 (0.51, 1.55)	-0.55 (-3.05, 1.96)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	22 (4.2)	18 (3.4)	0.82 (0.43, 1.54) 0.630	0.82 (0.45, 1.52)	-0.74 (-3.06, 1.58)
Untersuchungen	14 (2.7)	24 (4.6)	1.76 (0.90, 3.44) 0.101	1.72 (0.90, 3.30)	1.93 (-0.33, 4.19)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (2.5)	21 (4.0)	1.65 (0.82, 3.33) 0.168	1.62 (0.82, 3.21)	1.54 (-0.60, 3.69)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (2.9)	17 (3.3)	1.14 (0.57, 2.32) 0.724	1.14 (0.58, 2.26)	0.40 (-1.68, 2.48)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums	17 (3.2)	14 (2.7)	0.82 (0.40, 1.69) 0.717	0.83 (0.41, 1.66)	-0.56 (-2.60, 1.49)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (1.9)	17 (3.3)	1.73 (0.74, 4.28) 0.179	1.71 (0.79, 3.70)	1.35 (-0.57, 3.27)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (2.5)	10 (1.9)	0.77 (0.30, 1.92) 0.675	0.77 (0.34, 1.75)	-0.56 (-2.33, 1.21)

Studie	**Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 nach SOC und PT (Auswertung Woche 24)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**			
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC **PT**	**n (%)**	**n (%)**	**OR (95% KI)** **p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PTs) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.				
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.81)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 nach SOC und PT" (Auswertung Woche 24) für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. Die restlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

4.3.1.3.1.9.2.2 Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3

Tabelle 4-127: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem schweren UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	45 (8.6)	22 (4.2)
	Odds Ratio	0.47	
	95% Konfidenzintervall	(0.28, 0.79)	
	Relatives Risiko	0.49	
	95% Konfidenzintervall	(0.30, 0.81)	
	Absolute Risikodifferenz	-4.35	
	95% Konfidenzintervall	(-7.29, -1.40)	
	p-Wert [1]	0.006	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.73)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3“ (Auswertung Woche 24) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Tabelle 4-128: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem schweren UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	28 (5.3)	21 (4.0)
	Odds Ratio	0.74	
	95% Konfidenzintervall	(0.42, 1.33)	
	Relatives Risiko	0.75	
	95% Konfidenzintervall	(0.43, 1.31)	
	Absolute Risikodifferenz	-1.31	
	95% Konfidenzintervall	(-3.86, 1.24)	
	p-Wert [1]	0.381	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PTs) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.82)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19" (Auswertung Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-129: Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT (Auswertung Woche 24)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**	**OR (95% KI) p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC PT	**n (%)**	**n (%)**			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (4.8)	5 (1.0)	0.19 (0.06, 0.52) <0.001	0.20 (0.08, 0.52)	-3.80 (-5.80, -1.80)
COVID-19 Pneumonie	21 (4.0)	3 (0.6)	0.14 (0.03, 0.47) <0.001	0.14 (0.04, 0.48)	-3.42 (-5.21, -1.62)
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.				
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.73)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT" (Auswertung Woche 24) für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" und „COVID-19 Pneumonie" einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

4.3.1.3.1.9.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-130: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	35 (6.7)	11 (2.1)
	Odds Ratio	0.30	
	95% Konfidenzintervall	(0.15, 0.60)	
	Relatives Risiko	0.32	
	95% Konfidenzintervall	(0.16, 0.62)	
	Absolute Risikodifferenz	-4.55	
	95% Konfidenzintervall	(-7.01, -2.09)	
	p-Wert [1]	<0.001	
statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.2)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" (Auswertung Woche 24) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Tabelle 4-131: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	18 (3.4)	9 (1.7)
	Odds Ratio	0.49	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 1.17)	
	Relatives Risiko	0.50	
	95% Konfidenzintervall	(0.23, 1.11)	
	Absolute Risikodifferenz	-1.70	
	95% Konfidenzintervall	(-3.61, 0.21)	
	p-Wert [1]	0.118	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PTs) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.83)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19" (Auswertung Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle

Tabelle 4-132: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Woche 24)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**	**OR (95% KI) p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC PT	**n (%)**	**n (%)**			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (4.8)	5 (1.0)	0.19 (0.06, 0.52) <0.001	0.20 (0.08, 0.52)	-3.80 (-5.80, -1.80)
COVID-19 Pneumonie	20 (3.8)	3 (0.6)	0.15 (0.03, 0.50) <0.001	0.15 (0.05, 0.50)	-3.23 (-4.99, -1.47)
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.				
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.2)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ (Auswertung Woche 24) für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „COVID-19 Pneumonie“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

4.3.1.3.1.9.2.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)

Tabelle 4-133: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	31 (5.9)	11 (2.1)
	Odds Ratio	0.34	
	95% Konfidenzintervall	(0.17, 0.69)	
	Relatives Risiko	0.36	
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 0.70)	
	Absolute Risikodifferenz	-3.79	
	95% Konfidenzintervall	(-6.15, -1.43)	
	p-Wert [1]	0.003	
statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.9)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ (Auswertung Woche 24) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

Tabelle 4-134: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	16 (3.0)	9 (1.7)
	Odds Ratio	0.56	
	95% Konfidenzintervall	(0.22, 1.36)	
	Relatives Risiko	0.57	
	95% Konfidenzintervall	(0.25, 1.27)	
	Absolute Risikodifferenz	-1.32	
	95% Konfidenzintervall	(-3.16, 0.52)	
	p-Wert [1]	0.224	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PTs) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.85)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19" (Auswertung Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-135: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT (Auswertung Woche 24)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**	**OR (95% KI) p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**			
SOC PT	**n (%)**	**n (%)**			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (4.2)	5 (1.0)	0.22 (0.06, 0.61) 0.002	0.23 (0.09, 0.60)	-3.23 (-5.13, -1.32)
COVID-19 Pneumonie	18 (3.4)	3 (0.6)	0.16 (0.03, 0.56) 0.002	0.17 (0.05, 0.57)	-2.85 (-4.53, -1.17)
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.				
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.9)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT“ (Auswertung Woche 24) für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „COVID-19 Pneumonie“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab.

4.3.1.3.1.9.2.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Tabelle 4-136: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE (tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	5 (1.0)	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz	-0.95	
	95% Konfidenzintervall	(-1.78, -0.12)	
	p-Wert [1]	NBB	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.8)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“ (Auswertung Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-137: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE (tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (0.6)	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz	-0.57	
	95% Konfidenzintervall	(-1.21, 0.07)	
	p-Wert [1]	NBB	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PTs) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.121)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19" (Auswertung Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

4.3.1.3.1.9.2.6 Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-138: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation, das zu einem Studienabbruch führte, n (%)	5 (1.0)	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz (%)	-0.95	
	95% Konfidenzintervall	(-1.78, -0.12)	
	p-Wert	NBB	
statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.3)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse" (Auswertung Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-139: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (0.6)	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz	-0.57	
	95% Konfidenzintervall	(-1.21, 0.07)	
	p-Wert [1]	NBB	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PTs) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.84)			

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19" (Auswertung Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-140: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
	SOC **PT**		
	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation, das zu einem Studienabbruch führte, n (%)	5 (<1)	0
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	3 (<1)	0
	COVID-19 Pneumonie, n (%)	2 (<1)	0
	Pneumonie, n (%)	1 (<1)	0
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	1 (<1)	0
	Übelkeit, n (%)	1 (<1)	0
	Psychiatrischen Störungen, n (%)	1 (<1)	0
	Vollzogener Suizid, n (%)	1 (<1)	0
Quelle: ([24]GSK, 2021, Tabelle 3.107)			

4.3.1.3.1.9.2.7 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auswertung Woche 24)**				
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**			
Population	**SAF**				
	N=526	**N=523**	**OR (95% KI) p-Wert [1]**	**RR (95% KI)**	**ARD (95% KI)**
Gruppe	**n (%)**	**n (%)**			
Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit [2]	6 (1.1)	7 (1.3)	1.18 (0.34, 4.26) 0.789	1.17 (0.40, 3.47)	0.20 (-1.14, 1.54)
Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit [2]	0	0	-	-	-
Kardiale Ereignisse von besonderem Interesse [3]	0	1 (0.2)	NBB	NBB	0.19 (-0.18, 0.57)
Schwerwiegende kardiale Ereignisse von besonderem Interesse [3]	0	1 (0.2)	NBB	NBB	0.19 (-0.18, 0.57)
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test. [2] Infusionsbedingte Reaktionen (einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen) wurden anhand einer Auswahl von PT definiert und umfassen nur Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Studienbehandlung auftraten (oder UEs ,die an Tag 1 oder Tag 2 begannen, wenn der Zeitpunkt des Auftretens der UEs nicht bekannt war). [3] Kardiale Ereignisse wurden anhand einer Auswahl von Sub-SMQs und ausgewählten PT definiert. Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.				
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.4, 33.5, 33.6, 33.7)					

Die Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ (Auswertung Woche 24) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Alle infusionsbedingten Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit sind vom DAIDS Grad 1 und 2, das kardiale Ereignis von besonderem Interesse ist vom DAIDS Grad 2.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [17]

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

[16] unbesetzt

Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- 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.

Tabelle 4-142 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt **214367 (COMET-ICE)**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**	**Dauer der Symptome**
Mortalität	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Progression COVID-19	●	●	●	○	○	○	●
Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19	●	●	●	○	○	○	●
Hospitalisierung	●	●	●	○	○	○	●
SARS-CoV-2 Viruslast	●	●	●	○	○	○	●
FLU-PRO Plus	●	●	●	○	●	●	●
SF-12 Hybrid	○	○	○	○	○	○	n.d.
WPAI	○	○	○	○	○	○	n.d.
UEs	○	○	○	○	○	○	n.d.
SUEs	○	○	○	○	○	○	n.d.
Studienabbruch wegen UEs	○	○	○	○	○	○	n.d.
UESIs	○	○	○	○	○	○	n.d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.
n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Alter: ≤70 vs >70 Jahre; <65 vs ≥65 Jahre
Geschlecht: männlich vs weiblich
Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika; USA vs Rest der Welt
Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3
Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2
Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml
Dauer der Symptome (≤3 Tage; ≥4 Tage)

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (insgesamt 5 Todesfälle, alle in der Kontrollgruppe) wurden zu Mortalität keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Die beiden Todesfälle bis Tag 29 sind jedoch in den a priori Subgruppenanalysen als Komponenten der COVID-19 Progression und der Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 enthalten und in den Tabellen deskriptiv dargestellt.

Wie in 4.2.5.3 beschrieben, wurden alle Subgruppenauswertungen mit der Subgruppe Baseline SARS-CoV-2 Viruslast basierend auf dem Datenstand der primären Auswertung zu Tag 29, die in 4.3.1.3.2.2 dargestellt sind, als Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Baseline SARS-CoV-2 Viruslast basierend auf dem Datenstand der finalen Auswertung zu Woche 24 (04.

Februar 2022) wiederholt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-142 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.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.1 A priori geplante Subgruppenanalysen

Zusätzlich zu den für das vorliegende Nutzendossier durchgeführten Subgruppenanalysen werden die a priori geplanten oder nach Entblindung für den Studienbericht durchgeführten Subgruppenanalysen, dargestellt (siehe Modul 4.2.5.5). Im Weiteren wird für die für den Studienbericht durchgeführten Subgruppenanalysen der Begriff „a priori“ verwendet.

Die folgenden Subgruppenkategorien wurden für den primären Endpunkt a priori definiert:

- Alter (≤70; >70 Jahre / <65; ≥65 Jahre)
- Dauer der Symptome (≤3 Tage; ≥4 Tage)
- Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet) (<2; ≥2)
- Region (Nordamerika; Europa; Südamerika / USA; Rest der Welt)

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Baseline SARS-CoV-2 Viruslast (<2228 (<LLQ); ≤log 10^5; >log 10^5 – ≤log 10^6; >log 10^6 – ≤log 10^7; >log 10^7 Kopien/ml)

Tabelle 4-143: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Gesamt			
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden [1] oder Tod), n (%)	30 (6)	6 (1)
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	29 (5)	6 (1)
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	494 (93)	515 (98)
	Fehlend, n (%) [2]	5 (<1)	7 (1)
	Relatives Risiko [3]	0.21	
	95% Konfidenzintervall	(0.09, 0.50)	
	p-Wert	<0.001	
	Absolute Risikodifferenz	-6.34	
Subgruppen			
Alter: ≤70			
	n	473	472
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden [1] oder Tod), n (%)	23 (5)	4 (<1)
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	23 (5)	4 (<1)
	Tod, n, (%)	1 (<1)	0
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	445 (94)	462 (98)
	Fehlend, n (%) [2]	5 (1)	6 (1)
	Relatives Risiko [3]	0.18	

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	95% Konfidenzintervall	(0.06, 0.52)	
	Absolute Risikodifferenz	-4.00	
Alter: >70			
	n	56	56
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden [1] oder Tod), n (%)	7 (13)	2 (4)
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	6 (11)	2 (4)
	Tod, n, (%)	1 (2)	0
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	49 (88)	53 (95)
	Fehlend, n (%) [2]	0	1 (2)
	Relatives Risiko [3]	0.31	
	95% Konfidenzintervall	(0.07, 1.41)	
	Absolute Risikodifferenz	-8.70	
Dauer der Symptome: ≤3 Tage			
	n	310	314
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden [1] oder Tod), n (%)	17 (5)	3 (<1)
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	16 (5)	3 (<1)
	Tod, n, (%)	1 (<1)	0
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	290 (94)	309 (98)
	Fehlend, n (%) [2]	3 (<1)	2 (<1)
	Relatives Risiko [3]	0.18	
	95% Konfidenzintervall	(0.05, 0.62)	
	Absolute Risikodifferenz	-6.09	
Dauer der Symptome: ≥4 Tage			
	n	219	214

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden [1] oder Tod), n (%)	13 (6)	3 (1)
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	13 (6)	3 (1)
	Tod, n, (%)	1 (<1)	0
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	204 (93)	206 (96)
	Fehlend, n (%) [2]	2 (<1)	5 (2)
	Relatives Risiko [3]	0.25	
	95% Konfidenzintervall	(0.07, 0.84)	
	Absolute Risikodifferenz	-6.48	
Region: Nordamerika			
	n	502	503
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden [1] oder Tod), n (%)	23 (5)	6 (1)
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	22 (4)	6 (1)
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	474 (94)	491 (98)
	Fehlend, n (%) [2]	5 (<1)	6 (1)
	Relatives Risiko [4]	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz	NBB	
Region: Europa			
	n	15	14
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden [1] oder Tod), n (%)	2 (13)	0
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	2 (13)	0
	Tod, n, (%)	0	0

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	13 (87)	13 (93)
	Fehlend, n (%) [2]	0	1 (7)
	Relatives Risiko [4]	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz	NBB	
Region: Südamerika			
	n	12	11
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden [1] oder Tod), n (%)	5 (42)	0
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	5 (42)	0
	Tod, n, (%)	0	0
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	7 (58)	11 (100)
	Fehlend, n (%) [2]	0	0
	Relatives Risiko [4]	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz	NBB	
Geschlecht: männlich			
	n	256	229
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden [1] oder Tod), n (%)	17 (7)	4 (2)
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	16 (6)	4 (2)
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	237 (93)	223 (97)
	Fehlend, n (%) [2]	2 (<1)	2 (<1)
	Relatives Risiko [3]	0.27	
	95% Konfidenzintervall	(0.09, 0.78)	
	Absolute Risikodifferenz	-6.99	

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Geschlecht: weiblich			
	n	273	299
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden [1] oder Tod), n (%)	13 (5)	2 (<1)
	Hospitalisierung >24 Stunden, n (%)	13 (5)	2 (<1)
	Tod, n, (%)	0	0
	Lebend und nicht hospitalisiert >24 Stunden, n (%)	257 (94)	293 (98)
	Fehlend, n (%) [2]	3 (1)	5 (2)
	Relatives Risiko [3]	0.15	
	95% Konfidenzintervall	(0.03, 0.64)	
	Absolute Risikodifferenz	-5.85	
Statistische Methodik	[1] Hospitalisierung >24 Stunden zur akuten Behandlung einer Erkrankung. [2] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Patienten mit Progression betrachtet. [3] Die Analyse wurde unter Verwendung eines Poisson-Modells mit den Kovariaten Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt. Für die Subgruppenauswertungen wurden zusätzlich die betrachtete Subgruppe (sofern sie noch nicht als Kovariate im Modell verwendet wird) und der Interaktionsterm für die betrachtete Subgruppe und Behandlung ins Modell aufgenommen. Fehlende Daten wurden unter der Annahme eines zufälligen Fehlens (missing at random, MAR) mittels multipler Imputation (MI) imputiert. [4] Nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergiert ist. Hinweise: • Die verfügbaren Daten wurden in der erhobenen Form in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse. • Die Patienten werden in jeder Unterkategorie der Progression gezählt, die bis zum fraglichen Zeitpunkt aufgetreten ist und können daher in mehr als einer Kategorie enthalten sein. • Relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 2.3, 2.10, 2.11, 12.20)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für die COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Sotrovimab über alle geprüften Subgruppen hin.

Tabelle 4-144: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Gesamt			
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung [1], Notaufnahme oder Tod), n (%)	39 (7)	13 (2)
	Hospitalisierung, n (%)	29 (5)	7 (1)
	Notaufnahme, n (%)	10 (2)	6 (1)
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Lebend, nicht hospitalisiert und keine Notaufnahme, n (%)	485 (92)	508 (96)
	Fehlend, n (%) [2]	5 (<1)	7 (1)
	Relatives Risiko [3]	0.34	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 0.63)	
	p-Wert	<0.001	
	Absolute Risikodifferenz	-6.37	
Subgruppen			
Alter: ≤70			
	n	473	472
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung [1], Notaufnahme oder Tod), n (%)	31 (7)	11 (2)
	Hospitalisierung, n (%)	23 (5)	5 (1)
	Notaufnahme, n (%)	9 (2)	6 (1)
	Tod, n, (%)	1 (<1)	0
	Lebend, nicht hospitalisiert und keine Notaufnahme, n (%)	437 (92)	455 (96)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Fehlend, n (%) [2]	5 (1)	6 (1)
	Relatives Risiko [3]	0.36	
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 0.71)	
	Absolute Risikodifferenz	-4.27	
Alter: >70			
	n	56	56
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung [1], Notaufnahme oder Tod), n (%)	8 (14)	2 (4)
	Hospitalisierung, n (%)	6 (11)	2 (4)
	Notaufnahme, n (%)	1 (2)	0
	Tod, n, (%)	1 (2)	0
	Lebend, nicht hospitalisiert und keine Notaufnahme, n (%)	48 (86)	53 (95)
	Fehlend, n (%) [2]	0	1 (2)
	Relatives Risiko [3]	0.26	
	95% Konfidenzintervall	(0.06, 1.18)	
	Absolute Risikodifferenz	-10.82	
Dauer der Symptome: ≤3 Tage			
	n	310	314
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung, Notaufnahme oder Tod), n (%)	22 (7)	6 (2)
	Hospitalisierung [1], n (%)	16 (5)	4 (1)
	Notaufnahme, n (%)	6 (2)	2 (<1)
	Tod, n, (%)	1 (<1)	0
	Lebend, nicht hospitalisiert und keine Notaufnahme, n (%)	285 (95)	306 (97)
	Fehlend, n (%) [2]	3 (<1)	2 (<1)
	Relatives Risiko [3]	0.27	
	95% Konfidenzintervall	(0.11, 0.67)	
	Absolute Risikodifferenz	-6.59	
Dauer der Symptome: ≥4 Tage			

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	n	219	214
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung, Notaufnahme oder Tod), n (%)	17 (8)	7 (3)
	Hospitalisierung [1], n (%)	13 (6)	3 (1)
	Notaufnahme, n (%)	4 (2)	4 (1)
	Tod, n, (%)	1 (<1)	0
	Lebend, nicht hospitalisiert und keine Notaufnahme, n (%)	200 (94)	202 (94)
	Fehlend, n (%) [2]	2 (<1)	5 (2)
	Relatives Risiko [3]	0.43	
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 1.02)	
	Absolute Risikodifferenz	-5.81	
Region: USA			
	n	474	479
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung [1], Notaufnahme oder Tod), n (%)	29 (6)	11 (2)
	Hospitalisierung, n (%)	21 (4)	7 (1)
	Notaufnahme, n (%)	8 (2)	4 (<1)
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Lebend, nicht hospitalisiert und keine Notaufnahme, n (%)	440 (93)	462 (96)
	Fehlend, n (%) [2]	5 (1)	6 (1)
	Relatives Risiko [3]	0.38	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 0.75)	
	Absolute Risikodifferenz	-4.87	
Region: Rest der Welt			
	n	55	49
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung [1], Notaufnahme oder Tod), n (%)	10 (18)	2 (4)
	Hospitalisierung, n (%)	8 (15)	0
	Notaufnahme, n (%)	2 (4)	2 (4)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	Tod, n, (%)	0	0
	Lebend, nicht hospitalisiert und keine Notaufnahme, n (%)	45 (82)	46 (94)
	Fehlend, n (%) [2]	0	1 (2)
	Relatives Risiko [3]	0.24	
	95% Konfidenzintervall	(0.05, 1.04)	
	Absolute Risikodifferenz	-16.35	
Geschlecht: männlich			
	n	256	229
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung [1], Notaufnahme oder Tod), n (%)	21 (8)	5 (2)
	Hospitalisierung, n (%)	16 (6)	4 (2)
	Notaufnahme, n (%)	5 (2)	1 (<1)
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Lebend, nicht hospitalisiert und keine Notaufnahme, n (%)	233 (91)	222 (97)
	Fehlend, n (%) [2]	2 (<1)	2 (<1)
	Relatives Risiko [3]	0.27	
	95% Konfidenzintervall	(0.10, 0.70)	
	Absolute Risikodifferenz	-7.88	
Geschlecht: weiblich			
	n	273	299
	COVID-19 Progression (Hospitalisierung [1], Notaufnahme oder Tod), n (%)	18 (7)	8 (3)
	Hospitalisierung, n (%)	13 (5)	3 (1)
	Notaufnahme, n (%)	5 (2)	5 (2)
	Tod, n, (%)	0	0
	Lebend, nicht hospitalisiert und keine Notaufnahme, n (%)	252 (92)	286 (96)
	Fehlend, n (%) [2]	3 (1)	5 (2)
	Relatives Risiko [3]	0.41	

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 0.94)	
	Absolute Risikodifferenz	-5.06	
Statistische Methodik	[1] Beliebige Dauer der Hospitalisierung zur akuten Behandlung einer Erkrankung. [2] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Patienten mit Progression betrachtet. [3] Die Analyse wurde unter Verwendung eines Poisson-Modells mit den Kovariaten Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt. Für die Subgruppenauswertungen wurden zusätzlich die betrachtete Subgruppe (sofern sie noch nicht als Kovariate im Modell verwendet wird) und der Interaktionsterm für die betrachtete Subgruppe und Behandlung ins Modell aufgenommen. Fehlende Daten wurden unter der Annahme eines zufälligen Fehlens (missing at random, MAR) mittels multipler Imputation (MI) imputiert. Hinweise: • Die verfügbaren Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten von konkurrierenden Ereignissen. • Die Patienten werden in jeder Unterkategorie der Progression gezählt, die bis zum fraglichen Zeitpunkt aufgetreten ist und können daher in mehr als einer Kategorie enthalten sein. • Relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 12.21)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für die COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod) keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Sotrovimab über alle geprüften Subgruppen hin.

Tabelle 4-145: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Gesamt			
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	495 (94)	514 (97)
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)	28 (5)	7 (1)
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	12 (2)	7 (1)
	Kategorie 3 [3], n (%)	10 (2)	0
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	4 (<1)	0
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Fehlend, n (%) [5]	6 (1)	7 (1)
	Relatives Risiko [6]	0.26	
	95% Konfidenzintervall	(0.12, 0.59)	
	p-Wert	0.002	
	Absolute Risikodifferenz	-5.67	
Subgruppen			
Alter: ≤70			
	n	473	472
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	446 (94)	461 (98)
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren	21 (2)	5 (1)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)		
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	9 (2)	5 (1)
	Kategorie 3 [3], n (%)	9 (2)	0
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	2 (<1)	0
	Tod, n, (%)	1 (<1)	0
	Fehlend, n (%) [5]	6 (1)	6 (1)
	Relatives Risiko [6]	0.25	
	95% Konfidenzintervall	(0.09, 0.65)	
	Absolute Risikodifferenz	-3.41	
Alter: >70			
	n	56	56
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	49 (88)	53 (95)
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)	7 (13)	2 (4)
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	3 (5)	2 (4)
	Kategorie 3 [3], n (%)	1 (2)	0
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	2 (4)	0
	Tod, n, (%)	1 (2)	0
	Fehlend, n (%) [5]	0	1 (2)
	Relatives Risiko [6]	0.30	
	95% Konfidenzintervall	(0.07, 1.40)	
	Absolute Risikodifferenz	-8.88	

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
Dauer der Symptome: ≤3 Tage			
	n	310	314
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	290 (94)	309 (98)
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)	16 (5)	3 (<1)
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	9 (3)	3 (<1)
	Kategorie 3 [3], n (%)	4 (1)	0
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	2 (<1)	0
	Tod, n, (%)	1 (<1)	0
	Fehlend, n (%) [5]	4 (1)	2 (<1)
	Relatives Risiko [6]	0.19	
	95% Konfidenzintervall	(0.06, 0.65)	
	Absolute Risikodifferenz	-5.83	
Dauer der Symptome: ≥4 Tage			
	n	219	214
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	205 (94)	205 (96)
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)	12 (5)	4 (2)
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	3 (1)	4 (2)
	Kategorie 3 [3], n (%)	6 (3)	0

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	2 (<1)	0
	Tod, n, (%)	1 (<1)	0
	Fehlend, n (%) [5]	2 (<1)	5 (2)
	Relatives Risiko [6]	0.35	
	95% Konfidenzintervall	(0.12, 1.07)	
	Absolute Risikodifferenz	-5.21	
Region: Nordamerika			
	n	502	503
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	475 (95)	490 (97)
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)	21 (4)	7 (1)
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	10 (2)	7 (1)
	Kategorie 3 [3], n (%)	7 (1)	0
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	2 (<1)	0
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Fehlend, n (%) [5]	6 (1)	6 (1)
	Relatives Risiko [6]	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz	NBB	
Region: Europa			
	n	15	14
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	13 (87)	13 (93)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)	2 (13)	0
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	1 (7)	0
	Kategorie 3 [3], n (%)	1 (7)	0
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	0	0
	Tod, n, (%)	0	0
	Fehlend, n (%) [5]	0	1 (7)
	Relatives Risiko [6]	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikodifferenz	NBB	
Region: Südamerika			
	n	12	11
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	7 (58)	11 (100)
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)	5 (42)	0
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	1 (8)	0
	Kategorie 3 [3], n (%)	2 (17)	0
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	2 (17)	0
	Tod, n, (%)	0	0
	Fehlend, n (%) [5]	0	0
	Relatives Risiko [6]	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	Absolute Risikodifferenz	NBB	
Geschlecht: männlich			
	n	256	229
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	238 (93)	224 (98)
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)	16 (6)	3 (1)
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	7 (3)	3 (1)
	Kategorie 3 [3], n (%)	4 (2)	0
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	3 (1)	0
	Tod, n, (%)	2 (<1)	0
	Fehlend, n (%) [5]	2 (<1)	2 (<1)
	Relatives Risiko [6]	0.21	
	95% Konfidenzintervall	(0.06, 0.72)	
	Absolute Risikodifferenz	-7.13	
Geschlecht: weiblich			
	n	273	299
	Anzahl Patienten **ohne** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Kategorie 1 [1]), n (%)	257 (94)	290 (97)
	Anzahl Patienten **mit** Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19, n (%)	12 (4)	4 (1)
	Schwere respiratorische COVID-19		
	Kategorie 2 [2], n (%)	5 (2)	4 (1)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 bis Tag 29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	Kategorie 3 [3], n (%)	6 (2)	0
	Kritische respiratorische COVID-19		
	Kategorie 4 [4], n (%)	1 (<1)	0
	Tod, n, (%)	0	0
	Fehlend, n (%) [5]	4 (1)	5 (2)
	Relatives Risiko [6]	0.31	
	95% Konfidenzintervall	(0.10, 0.95)	
	Absolute Risikodifferenz	-4.42	
Statistische Methodik	[1] Der Status aller Patienten bei der Aufnahme ist Kategorie 1: Raumluft. [2] Kategorie 2: Nasenkanüle/Gesichtsmaske mit niedrigem Durchfluss [3] Kategorie 3: Maske ohne Wiederbeatmung oder Hochfluss-Nasenkanüle/ nichtinvasive Beatmung (einschließlich kontinuierlicher positiver Atemwegsdruckunterstützung) [4] Kategorie 4: Mechanische Beatmung/ECMO [5] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen COVID-19 betrachtet. [6] Die Analyse wurde unter Verwendung eines Poisson-Modells mit den Kovariaten Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt. Für die Subgruppenauswertungen wurden zusätzlich die betrachtete Subgruppe (sofern sie noch nicht als Kovariate im Modell verwendet wird) und der Interaktionsterm für die betrachtete Subgruppe und Behandlung ins Modell aufgenommen. Fehlende Daten wurden unter der Annahme eines zufälligen Fehlens (missing at random, MAR) mittels multipler Imputation (MI) imputiert. Hinweise: • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten von konkurrierenden Ereignissen. • Die Patienten wurden der ungünstigsten Kategorie, die sie bis zu diesem Zeitpunkt angegeben haben, zugeordnet. • Relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 2.26, 2.27, 2.28, 2.29, 12.23)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Entwicklung einer schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Sotrovimab über alle geprüften Subgruppen hin.

Tabelle 4-146: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast an Tag 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast an Tag 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**VIR**	
	N	**385**	**369**
Gesamt			
	n [1]	368	363
	n [2]	323	316
	LS Mean	4.219	3.968
	95% Konfidenzintervall	(4.104, 4.335)	(3.851, 4.084)
	Veränderung LS Mean	-2.358	-2.610
	95% Konfidenzintervall	(-2.474, -2.243)	(-2.726, -2.493)
	Differenz	-0.251	
	p-Wert	0.003	
	95% Konfidenzintervall	(-0.415, -0.087)	
Subgruppen			
Alter: ≤70			
	n [1]	324	322
	n [2]	281	277
	LS Mean	4.121	3.928
	95% Konfidenzintervall	(3.997, 4.244)	(3.804, 4.052)
	Veränderung LS Mean	-2.457	-2.650
	95% Konfidenzintervall	(-2.580, -2.334)	(-2.773, -2.526)
	Differenz	-0.193	
	95% Konfidenzintervall	(-0.367, -0.018)	
Alter: >70			
	n [1]	44	41
	n [2]	42	39
	LS Mean	4.935	4.273
	95% Konfidenzintervall	(4.611, 5.260)	(3.936, 4.610)
	Veränderung LS Mean	-1.642	-2.305
	95% Konfidenzintervall	(-1.967, -1.318)	(-2.642, -1.968)
	Differenz	-0.663	

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast an Tag 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	95% Konfidenzintervall	(-1.130, -0.196)	
Dauer der Symptome: ≤3 Tage			
	n [1]	212	216
	n [2]	189	191
	LS Mean	4.238	3.960
	95% Konfidenzintervall	(4.086, 4.390)	(3.809, 4.111)
	Veränderung LS Mean	-2.340	-2.617
	95% Konfidenzintervall	(-2.492, -2.188)	(-2.768, -2.466)
	Differenz	-0.278	
	95% Konfidenzintervall	(-0.491, -0.064)	
Dauer der Symptome: ≥4 Tage			
	n [1]	156	147
	n [2]	134	125
	LS Mean	4.195	3.976
	95% Konfidenzintervall	(4.016, 4.374)	(3.790, 4.161)
	Veränderung LS Mean	-2.382	-2.602
	95% Konfidenzintervall	(-2.561, -2.203)	(-2.787, -2.417)
	Differenz	-0.220	
	95% Konfidenzintervall	(-0.477, 0.037)	
Region: Nordamerika			
	n [1]	346	341
	n [2]	304	294
	LS Mean	4.185	3.935
	95% Konfidenzintervall	(4.066, 4.304)	(3.815, 4.055)
	Veränderung LS Mean	-2.392	-2.643
	95% Konfidenzintervall	(-2.511, -2.273)	(-2.763, -2.522)
	Differenz	-0.250	
	95% Konfidenzintervall	(-0.420, -0.081)	
Region: Europa			
	n [1]	13	13
	n [2]	12	13

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast an Tag 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	LS Mean	4.924	4.586
	95% Konfidenzintervall	(4.314, 5.534)	(3.991, 5.181)
	Veränderung LS Mean	-1.654	-1.992
	95% Konfidenzintervall	(-2.264, -1.043)	(-2.587, -1.396)
	Differenz	-0.338	
	95% Konfidenzintervall	(-1.186, 0.510)	
Region: Südamerika			
	n [1]	9	9
	n [2]	7	9
	LS Mean	4.557	4.208
	95% Konfidenzintervall	(3.780, 5.334)	(3.497, 4.920)
	Veränderung LS Mean	-2.021	-2.369
	95% Konfidenzintervall	(-2.798, -1.244)	(-3.081, -1.658)
	Differenz	-0.349	
	95% Konfidenzintervall	(-1.398, 0.701)	
Geschlecht: männlich			
	n [1]	183	172
	n [2]	163	151
	LS Mean	4.235	4.010
	95% Konfidenzintervall	(4.072, 4.398)	(3.841, 4.179)
	Veränderung LS Mean	-2.343	-2.568
	95% Konfidenzintervall	(-2.506, -2.180)	(-2.736, -2.399)
	Differenz	-0.225	
	95% Konfidenzintervall	(-0.460, 0.010)	
Geschlecht: weiblich			
	n [1]	185	191
	n [2]	160	165
	LS Mean	4.205	3.928
	95% Konfidenzintervall	(4.042, 4.369)	(3.767, 4.089)
	Veränderung LS Mean	-2.372	-2.650
	95% Konfidenzintervall	(-2.536, -2.208)	(-2.811, -2.489)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast an Tag 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Differenz	-0.278	
	95% Konfidenzintervall	(-0.507, -0.048)	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. Hinweise: • Die Analysen wurden unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Baselinewert und Visite und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlung und Visite durchgeführt. Für die Subgruppenauswertungen wurden zusätzlich die betrachtete Subgruppe (sofern sie noch nicht als Kovariate im Modell verwendet wird) und die Interaktionsterme für die betrachtete Subgruppe und Behandlung, für die betrachtete Subgruppe und Visite sowie für die betrachtete Subgruppe und Visite und Behandlung ins Modell aufgenommen. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.		
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 2.19, 2.20, 2.21, 2.22, 12.22)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast an Tag 8 keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Sotrovimab über alle geprüften Subgruppen hin.

Tabelle 4-147: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Gesamt			
	n	345	379
	LS Mean	-13.34	-16.42
	95% Konfidenzintervall	(-14.03, -12.64)	(-17.09, -15.76)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Differenz	-3.09	
	95% Konfidenzintervall	(-4.05, -2.12)	
	p-Wert	<0.001	
Subgruppen			
Symptom-Schweregrad: <2			
	n	178	199
	LS Mean (95% KI)	-13.24 (-14.26, -12.22)	-16.79 (-17.76, -15.81)
	Differenz	-3.54	
	95% Konfidenzintervall	(-4.88, -2.21)	
Symptom-Schweregrad: ≥2			
	n	166	180
	LS Mean (95% KI)	-13.45 (-14.52, -12.39)	-16.05 (-17.08, -15.03)
	Differenz	-2.60	
	95% Konfidenzintervall	(-3.99, -1.21)	
Alter: ≤70			
	n	313	339
	LS Mean (95% KI)	-13.31 (-14.04, -12.58)	-16.47 (-17.17, -15.76)
	Differenz	-3.15	
	95% Konfidenzintervall	(-4.17, -2.14)	
Alter: >70			
	n	32	40
	LS Mean (95% KI)	-13.58 (-15.87, -11.29)	-16.32 (-17.17, -15.46)
	Differenz	-2.96	
	95% Konfidenzintervall	(-4.21, -1.71)	
Dauer der Symptome: ≤3 Tage			
	n	205	228
	LS Mean (95% KI)	-13.36 (-14.26, -12.45)	-16.04 (-18.09, -13.98)
	Differenz	-2.46	
	95% Konfidenzintervall	(-5.53, 0.61)	
Dauer der Symptome: ≥4 Tage			
	n	140	151

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	LS Mean (95% KI)	-13.31 (-14.40, -12.22)	-16.58 (-17.63, -15.53)
	Differenz	-3.27	
	95% Konfidenzintervall	(-4.79, -1.76)	
Geschlecht: männlich			
	n	162	163
	LS Mean (95% KI)	-13.49 (-14.50, -12.47)	-17.22 (-18.23, -16.20)
	Differenz	-3.73	
	95% Konfidenzintervall	(-5.16, -2.30)	
Geschlecht: weiblich			
	n	183	216
	LS Mean (95% KI)	-13.24 (-14.20, -12.28)	-15.79 (-16.67, -14.91)
	Differenz	-2.55	
	95% Konfidenzintervall	(-3.85, -1.25)	
Region: Europa			
	n	5	10
	LS Mean (95% KI)	-12.83 (-18.62, -7.04)	-15.35 (-19.46, -11.24)
	Differenz	-2.52	
	95% Konfidenzintervall	(-9.61, 4.57)	
Region: Nordamerika			
	n	336	364
	LS Mean (95% KI)	-13.33 (-14.04, -12.63)	-16.48 (-17.15, -15.80)
	Differenz	-3.14	
	95% Konfidenzintervall	(-4.12, -2.16)	
Region: Südamerika			
	n	4	5
	LS Mean (95% KI)	-14.69 (-21.19, -8.19)	-14.15 (-19.94, -8.36)
	Differenz	0.54	
	95% Konfidenzintervall	(-8.15, 9.22)	

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Baselinewert durchgeführt. Für die Subgruppenauswertungen wurden zusätzlich die betrachtete Subgruppe (sofern sie noch nicht als Kovariate im Modell verwendet wird) und der Interaktionsterm für die betrachtete Subgruppe und Behandlung ins Modell aufgenommen. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an Tag 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.	
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.2, 4.4, 14.1, 14.21, 14.25, 14.45)		

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für die durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Sotrovimab über alle geprüften Subgruppen hin.

Tabelle 4-148: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**
	N	**529**	**528**
Gesamt		
	n	345	379
	LS Mean (95% KI)	0.28 (0.24, 0.32)	0.21 (0.17, 0.25)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.96 (-1.00, -0.92)	-1.03 (-1.07, -0.99)
	Differenz	-0.07	
	95% Konfidenzintervall	(-0.13, -0.02)	
	p-Wert	0.010	
Subgruppen		
Symptom-Schweregrad: <2		

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	n	178	199
	LS Mean (95% KI)	0.28 (0.22, 0.34)	0.20 (0.15, 0.26)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.96 (-1.02, -0.90)	-1.04 (-1.09, -0.98)
	Differenz	-0.08	
	95% Konfidenzintervall	(-0.15, 0.00)	
Symptom-Schweregrad: ≥2			
	n	166	180
	LS Mean (95% KI)	0.29 (0.22, 0.35)	0.22 (0.16, 0.28)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.95 (-1.01, -0.89)	-1.02 (-1.08, -0.96)
	Differenz	-0.07	
	95% Konfidenzintervall	(-0.15, 0.01)	
statistische Methodik	Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Baselinewert durchgeführt. Für die Subgruppenauswertungen wurden zusätzlich die betrachtete Subgruppe (sofern sie noch nicht als Kovariate im Modell verwendet wird) und der Interaktionsterm für die betrachtete Subgruppe und Behandlung ins Modell aufgenommen. • Fehlende Körpersystem-/Gesamtwerte an Tag 21 wurden mit Hilfe eines LOCF-Ansatzes imputiert.		
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.8, 4.10)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome bis Tag 21, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Sotrovimab über alle geprüften Subgruppen hin.

Tabelle 4-149: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung, unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Gesamt			
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	178 (34)	214 (41)
	Zensiert, n (%)	351 (66)	314 (59)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	34.0%	41.0%
	95% Konfidenzintervall	(30.1%, 38.2%)	(36.9%, 45.4%)
	p-Wert [2]	0.002	
Subgruppen			
Symptom-Schweregrad: <2			
	n	231	234
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	97 (42)	122 (52)
	Zensiert, n (%)	134 (58)	112 (48)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	42.5%	52.6%
	95% Konfidenzintervall	(36.3%, 49.1%)	(46.3%, 59.1%)
Symptom-Schweregrad: ≥2			
	n	206	212
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (29)	73 (34)
	Zensiert, n (%)	147 (71)	139 (66)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	28.8%	34.5%
	95% Konfidenzintervall	(23.1%, 35.5%)	(28.5%, 41.3%)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Alter: ≤70			
	n	473	472
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	159 (34)	189 (40)
	Zensiert, n (%)	314 (66)	283 (60)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	33.9%	40.5%
	95% Konfidenzintervall	(29.8%, 38.4%)	(36.2%, 45.1%)
Alter: >70			
	n	56	56
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (34)	25 (45)
	Zensiert, n (%)	37 (66)	31 (55)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	34.5%	45.5%
	95% Konfidenzintervall	(23.6%, 48.6%)	(33.4%, 59.4%)
Alter: <65			
	n	421	423
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	145 (34)	166 (39)
	Zensiert, n (%)	276 (66)	257 (61)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	34.7%	39.7%
	95% Konfidenzintervall	(30.3%, 39.5%)	(35.2%, 44.6%)
Alter: ≥65			
	n	108	105
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (31)	48 (46)
	Zensiert, n (%)	75 (69)	57 (54)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	31.2%	46.2%
	95% Konfidenzintervall	(23.3%, 41.0%)	(37.1%, 56.2%)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Dauer der Symptome: ≤3 Tage			
	n	310	314
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	99 (32)	118 (38)
	Zensiert, n (%)	211 (68)	196 (62)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	32.3%	37.8%
	95% Konfidenzintervall	(27.4%, 37.9%)	(32.7%, 43.5%)
Dauer der Symptome: ≥4 Tage			
	n	219	214
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	79 (36)	96 (45)
	Zensiert, n (%)	140 (64)	118 (55)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	36.4%	45.8%
	95% Konfidenzintervall	(30.4%, 43.2%)	(39.3%, 52.7%)
Geschlecht: männlich			
	n	256	229
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	92 (36)	93 (41)
	Zensiert, n (%)	164 (64)	136 (59)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	36.3%	41.0%
	95% Konfidenzintervall	(30.7%, 42.5%)	(34.9%, 47.7%)
Geschlecht: weiblich			
	n	273	299
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	86 (32)	121 (40)
	Zensiert, n (%)	187 (68)	178 (60)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	31.9%	41.0%
	95% Konfidenzintervall	(26.7%, 37.8%)	(35.7%, 46.9%)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Region: Europa			
	n	15	14
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (20)	2 (14)
	Zensiert, n (%)	12 (80)	12 (86)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	20.0%	15.4%
	95% Konfidenzintervall	(6.9%, 50.0%)	(4.1%, 48.8%)
Region: Nordamerika			
	n	502	503
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	172 (34)	211 (42)
	Zensiert, n (%)	330 (66)	292 (58)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	34.6%	42.4%
	95% Konfidenzintervall	(30.6%, 39.0%)	(38.2%, 46.8%)
Region: Südamerika			
	n	12	11
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (25)	1 (9)
	Zensiert, n (%)	9 (75)	10 (91)
	Anzahl Patienten ohne Ereignis, n (%)	0	0
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	25.0%	9.1%
	95% Konfidenzintervall	(8.8%, 59.2%)	(1.3%, 49.2%)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Statistische Methodik	[1] Die Wahrscheinlichkeit, ein Ereignis zu haben, wurde am Ende des Tages bestimmt. [2] Die Analyse wurde unter Verwendung eines log-Rank-Tests durchgeführt, stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich). Hinweise: • Ereignis = anhaltende (≥48 Stunden) Symptomlinderung. Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zu dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: - Datum der Randomisierung + 20 Tage - Datum des Todes - Datum des Studienabbruchs. Tage, an denen die Symptomlinderung aufgrund eines fehlenden/unvollständigen Fragebogens nicht bewertet werden konnte, wurden als keine Symptomlinderung gewertet.		
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.5, 4.6, 14.2, 14.6, 14.22, 14.26, 14.46)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung, unter Verwendung des FLU-PRO Plus keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Sotrovimab über alle geprüften Subgruppen hin.

Tabelle 4-150: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Gesamt			
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	178 (34)	214 (41)
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	351 (66)	314 (59)
	Relatives Risiko [1]	1.21	
	95% Konfidenzintervall	(1.03, 1.41)	

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	p-Wert	0.020	
	Risikodifferenz	4.37	
Subgruppen			
Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ)			
	n	96	98
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	31 (32)	41 (42)
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	65 (68)	57 (58)
	Relatives Risiko [1]	1.28	
	95% Konfidenzintervall	(0.88, 1.86)	
	Risikodifferenz	5.71	
Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: ≤log 10^5			
	n	84	72
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	39 (46)	39 (54)
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	45 (54)	33 (46)
	Relatives Risiko [1]	1.17	
	95% Konfidenzintervall	(0.86, 1.60)	
	Risikodifferenz	4.87	
Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: >log 10^5 - ≤log 10^6			
	n	58	64
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	30 (52)	27 (42)
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	28 (48)	37 (58)
	Relatives Risiko [1]	0.78	
	95% Konfidenzintervall	(0.53, 1.13)	
	Risikodifferenz	-7.56	
Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: >log 10^6 - ≤log 10^7			
	n	60	74
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	18 (30)	28 (38)

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	42 (70)	46 (62)
	Relatives Risiko [1]	1.29	
	95% Konfidenzintervall	(0.80, 2.08)	
	Risikodifferenz	5.52	
Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: >log 10^7			
	n	183	159
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	46 (25)	49 (31)
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	137 (75)	110 (69)
	Relatives Risiko [1]	1.24	
	95% Konfidenzintervall	(0.88, 1.75)	
	Risikodifferenz	3.97	
Symptom-Schweregrad: <2			
	n	231	234
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	97 (42)	122 (52)
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	134 (58)	112 (48)
	Relatives Risiko [1]	1.24	
	95% Konfidenzintervall	(1.02, 1.51)	
	Risikodifferenz	7.93	
Symptom-Schweregrad: ≥2			
	n	206	212
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	59 (29)	73 (34)
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	147 (71)	139 (66)
	Relatives Risiko [1]	1.20	
	95% Konfidenzintervall	(0.91, 1.60)	
	Risikodifferenz	4.60	
Alter: ≤70			
	n	473	472

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus bis Tag 21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	159 (34)	189 (40)
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	314 (66)	283 (60)
	Relatives Risiko [1]	1.20	
	95% Konfidenzintervall	(1.01, 1.41)	
	Risikodifferenz	4.00	
Alter: >70			
	n	56	56
	Anhaltende (≥48h) Symptomlinderung, n (%)	19 (34)	25 (45)
	Keine anhaltende Symptomlinderung, n (%)	37 (66)	31 (55)
	Relatives Risiko [1]	1.29	
	95% Konfidenzintervall	(0.81, 2.06)	
	Risikodifferenz	6.21	
Statistische Methodik	[1] Die Analyse wurde unter Verwendung eines Poisson-Modells mit den Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt. Für die Subgruppenauswertungen wurden zusätzlich die betrachtete Subgruppe (sofern sie noch nicht als Kovariate im Modell verwendet wird) und der Interaktionsterm für die betrachtete Subgruppe und Behandlung ins Modell aufgenommen. Hinweise: • Relatives Risiko: <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse. • Tage, an denen eine Symptomlinderung aufgrund eines fehlenden/unvollständigen Fragebogens nicht beurteilt werden konnte, wurden als keine Symptomlinderung gewertet.		
Quelle: ([16]GSK, 2021, Tabelle 4.11, 4.12, 14.4, 14.12)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für die anhaltende (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Sotrovimab über alle geprüften Subgruppen hin.

4.3.1.3.2.2 Posthoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden die Interaktionsterme für den jeweiligen Endpunkt und die entsprechenden Subgruppe dargestellt. Bei signifikantem Interaktionsterm ($p<0.05$) wird die entsprechende Subgruppenanalyse ergänzend abgebildet.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht-signifikanten Interaktionstermen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die in Anhang 4-G vollständig dargestellten Sensitivitätsanalysen für die Interaktionstests der Subgruppe Baseline SARS-CoV-2 Viruslast basierend auf dem Datenstand der finalen Auswertung zu Woche 24, zeigten im Vergleich zu den hier dargestellten Auswertungen der Subgruppe Baseline SARS-CoV-2 Viruslast basierend auf dem Datenstand der primären Auswertung zu Tag 29, sehr ähnliche Ergebnisse. Nur in 2 Auswertungen gab es in Bezug auf die Signifikanz des Interaktionstests unterschiedliche Ergebnisse, bei geringen Abweichungen der entsprechenden p-Werte.

Bei der Veränderung der nasalen SARS-CoV-2 Viruslast an Tag 8 für die Subgruppe Alter zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein p-Wert von $p=0.033$, im Vergleich zu $p=0.071$ in der primären Auswertung. Ebenso bei der Veränderung des WPAI, Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit, an Tag 29 für die Subgruppe Baseline SARS-CoV-2 Viruslast zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein p-Wert von $p=0.013$, im Vergleich zu $p=0.092$ in der primären Auswertung.

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen zu COVID-19 Progression – RCT

Tabelle 4-151: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Anteil Patienten mit COVID-19 Progression	p=0.815	p=0.856	NBB	p=0.273	p=0.328	NBB
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3				Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml		
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem Poisson-Modell unter Verwendung der Kovariaten Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), der jeweiligen Subgruppe (falls nicht bereits im Modell enthalten) sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.56)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod)" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-152: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Notaufnahme oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Anteil Patienten mit COVID-19 Progression	p=0.725	0.343	p=0.532	p=0.611	p=0.970	NBB
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3				Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml		
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem Poisson-Modell unter Verwendung der Kovariaten Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), der jeweiligen Subgruppe (falls nicht bereits im Modell enthalten) sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.57)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil Patienten mit COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Notaufnahme oder Tod)" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalysen zu Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 – RCT

Tabelle 4-153: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Anteil Patienten mit schwerer/ kritischer COVID-19	p=0.956	p=0.434	NBB	p=0.908	p=0.419	NBB
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3				Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml		
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem Poisson-Modell unter Verwendung der Kovariaten Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), der jeweiligen Subgruppe (falls nicht bereits im Modell enthalten) sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.58)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Entwicklung einer schweren und/oder kritischen COVID-19" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen zu Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-154: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit Hospitalisierung aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Anteil Patienten mit Hospitalisierung	p=0.871	p=0.728	NBB	p=0.433	p=0.869	NBB
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3				Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml		
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem Poisson-Modell unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.59)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Hospitalisierung aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-155: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Dauer der Hospitalisierung bis Tag 90

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Dauer der Hospitalisierung	**p=0.017**	p=0.139	**p<0.001**	p=0.499	p=0.442	p=0.234
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem ANCOVA-Modell unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.64)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Dauer der Hospitalisierung“ bis Tag 90 in der Studie 214367 (COMET-ICE) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter“ bzw. „Region“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Alter: ≤70 Jahre			
	n	473	472
	Anzahl der hospitalisierten Patienten, n (%) [1]	24 (5)	7 (1)
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	24	7
	Mittelwert	13.3	5.0
	SD	19.64	3.42

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Median	6.0	4.0
	IQR	4.0 - 10.0	3.0 - 8.0
	Min/Max	3 / 86	1 / 11
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	473	472
	Mittelwert	0.7	0.1
	SD	5.23	0.72
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 86	0 / 11
	LS Mean (95% KI)	0.7 (0.2, 1.2)	0.1 (-0.4, 0.6)
	Differenz	-0.6	
	95% Konfidenzintervall	(-1.3, 0.1)	
	p-Wert	0.108	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.1 (-0.2, 0.0)	
Alter: >70 Jahre			
	n	56	56
	Anzahl der hospitalisierten Patienten, n (%) [1]	7 (13)	4 (7)
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	8	4
	Mittelwert	33.9	20.5
	SD	39.42	21.39
	Median	7.5	15.0
	IQR	5.0 - 79.0	7.5 - 33.5
	Min/Max	2 / 86	1 / 51
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	56	56
	Mittelwert	4.8	1.5
	SD	18.46	7.30
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 86	0 / 51

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	LS Mean (95% KI)	4.8 (3.3, 6.3)	1.5 (0.0, 3.0)
	Differenz	-3.4	
	95% Konfidenzintervall	(-5.5, -1.2)	
	p-Wert	0.002	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.6 (-1.0, -0.2)	
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von >24 Stunden galt als ein separater Krankenhausaufenthalt. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als hospitalisiert. [3] Das korrigierte Hedges’ g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die im Krankenhaus verbrachte Zeit wird ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 90 erhoben.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.13, 32.14)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Alter >70 Jahre“ , wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In der anderen Subgruppen, „Alter ≤70 Jahre“, zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Region: Europa			
	n	15	14
	Anzahl der hospitalisierten Patienten, n (%) [1]	2 (13)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region" für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	n	2	0
	Mittelwert	7.0	NBB
	SD	2.83	NBB
	Median	7.0	NBB
	IQR	5.0 - 9.0	NBB
	Min/Max	5 / 9	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	15	14
	Mittelwert	0.9	0.0
	SD	2.58	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 9	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.9 (-1.9, 3.8)	0.0 (-2.9, 2.9)
	Differenz	-0.9	
	95% Konfidenzintervall	(-5.0, 3.2)	
	p-Wert	0.656	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.2 (-0.9, 0.6)	
Region: Nordamerika			
	n	502	503
	Anzahl der hospitalisierten Patienten, n (%) [1]	24 (5)	11 (2)
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	25	11
	Mittelwert	15.6	10.6
	SD	26.21	14.33
	Median	6.0	5.0
	IQR	4.0 - 8.0	3.0 - 14.0
	Min/Max	2 / 86	1 / 51
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	502	503
	Mittelwert	0.8	0.2
	SD	6.67	2.55

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 86	0 / 51
	LS Mean (95% KI)	0.8 (0.3, 1.3)	0.2 (-0.3, 0.7)
	Differenz	-0.5	
	95% Konfidenzintervall	(-1.2, 0.2)	
	p-Wert	0.126	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.1 (-0.2, 0.0)	
Region: Südamerika			
	n	12	11
	Anzahl der hospitalisierten Patienten, n (%) [1]	5 (42)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	5	0
	Mittelwert	37.4	NBB
	SD	29.69	NBB
	Median	32.0	NBB
	IQR	11.0 - 58.0	NBB
	Min/Max	9 / 77	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	12	11
	Mittelwert	15.6	0.0
	SD	26.29	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 21.5	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 77	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	15.6 (12.4, 18.8)	0.0 (-3.3, 3.3)
	Differenz	-15.6	
	95% Konfidenzintervall	(-20.2, -11.0)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-2.7 (-3.8, -1.5)	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region" für Dauer (Tage) der Hospitalisierung bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von >24 Stunden galt als ein separater Krankenhausaufenthalt. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als hospitalisiert. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die im Krankenhaus verbrachte Zeit wird ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 90 erhoben.	
NBB = nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.58, 32.59)		

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Südamerika", wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In den anderen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-158: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Dauer auf der Intensivstation bis Tag 90

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Dauer auf der Intensivstation	**p<0.001**	p=0.153	**p<0.001**	p=0.221	p=0.463	p=0.216
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem ANCOVA-Modell unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.63)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Dauer auf der Intensivstation“ bis Tag 90 in der Studie 214367 (COMET-ICE) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter“ bzw. „Region“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Alter: ≤70 Jahre			
	n	473	472
	Anzahl der Patienten auf der Intensivstation, n (%) [1]	6 (1)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	6	0
	Mittelwert	27.3	NBB
	SD	24.92	NBB
	Median	18.5	NBB
	IQR	9.0 - 37.0	NBB
	Min/Max	8 / 73	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	473	472
	Mittelwert	0.3	0.0
	SD	3.99	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 73	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.3 (-0.1, 0.8)	0.0 (-0.5, 0.5)
	Differenz	-0.3	
	95% Konfidenzintervall	(-1.0, 0.3)	
	p-Wert	0.287	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.1 (-0.2, 0.1)	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Alter: >70 Jahre			
	n	56	56
	Anzahl der Patienten auf der Intensivstation, n (%) [1]	3 (5)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	4	0
	Mittelwert	62.5	NBB
	SD	37.85	NBB
	Median	79.0	NBB
	IQR	41.5 - 83.5	NBB
	Min/Max	6 / 86	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	56	56
	Mittelwert	4.5	0.0
	SD	18.49	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 86	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	4.5 (3.2, 5.8)	0.0 (-1.3, 1.3)
	Differenz	-4.5	
	95% Konfidenzintervall	(-6.3, -2.6)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.9 (-1.3, -0.5)	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von >24 Stunden galt als ein separater Aufenthalt auf der Intensivstation. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als auf der Intensivstation. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die im Krankenhaus verbrachte Zeit wird ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 90 erhoben.	
NBB = nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.11, 32.12)		

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Alter >70 Jahre“ , wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In der anderen Subgruppen, „Alter ≤70 Jahre“, zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Population	**ITT**	
N	**529**	**528**
Region: Europa		
n	15	14
Anzahl der Patienten auf der Intensivstation, n (%) [1]	1 (7)	0
Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
n	1	0
Mittelwert	9.0	NBB
SD	NBB	NBB
Median	9.0	NBB
IQR	9.0 - 9.0	NBB

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Min/Max	9 / 9	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	15	14
	Mittelwert	0.6	0.0
	SD	2.32	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 9	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.6 (-1.9, 3.1)	0.0 (-2.6, 2.6)
	Differenz	-0.6	
	95% Konfidenzintervall	(-4.2, 3.0)	
	p-Wert	0.745	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.1 (-0.8, 0.6)	
Region: Nordamerika			
	n	502	503
	Anzahl der Patienten am Beatmungsgerät, n (%) [1]	5 (1)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	6	0
	Mittelwert	44.5	NBB
	SD	39.18	NBB
	Median	43.0	NBB
	IQR	8.0 - 81.0	NBB
	Min/Max	6 / 86	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	502	503
	Mittelwert	0.5	0.0
	SD	6.22	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 86	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.5 (0.1, 1.0)	0.0 (-0.4, 0.4)
	Differenz	-0.5	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	95% Konfidenzintervall	(-1.1, 0.1)	
	p-Wert	0.089	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.1 (-0.2, 0.0)	
Region: Südamerika			
	n	12	11
	Anzahl der Patienten auf der Intensivstation, n (%) [1]	3 (25)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	3	0
	Mittelwert	46.0	NBB
	SD	27.62	NBB
	Median	37.0	NBB
	IQR	24.0 - 77.0	NBB
	Min/Max	24 / 77	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	12	11
	Mittelwert	11.5	0.0
	SD	23.91	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 12.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 77	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	11.5 (8.7, 14.3)	0.0 (-2.9, 2.9)
	Differenz	-11.5	
	95% Konfidenzintervall	(-15.6, -7.4)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-2.2 (-3.3, -1.2)	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region" für Dauer (Tage) auf der Intensivstation bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von >24 Stunden galt als ein separater Aufenthalt auf der Intensivstation. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als auf der Intensivstation. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die im Krankenhaus verbrachte Zeit wird ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 90 erhoben.	
NBB = nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.56, 32.57)		

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Südamerika", wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In den anderen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-161: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Dauer am Beatmungsgerät bis Tag 90

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Dauer am Beatmungsgerät	**p<0.001**	p=0.168	**p<0.001**	p=0.247	p=0.391	p=0.293
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem ANCOVA-Modell unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.62)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Dauer am Beatmungsgerät“ bis Tag 90 in der Studie 214367 (COMET-ICE) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter“ bzw. „Region“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Alter: ≤70 Jahre			
	n	473	472
	Anzahl der Patienten am Beatmungsgerät, n (%) [1]	2 (<1)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	3	0
	Mittelwert	42.7	NBB
	SD	31.34	NBB
	Median	48.0	NBB
	IQR	9.0 - 71.0	NBB
	Min/Max	9 / 71	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	473	472
	Mittelwert	0.3	0.0
	SD	3.96	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 71	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.3 (-0.2, 0.7)	0.0 (-0.4, 0.4)
	Differenz	-0.3	
	95% Konfidenzintervall	(-0.9, 0.4)	
	p-Wert	0.400	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.1 (-0.2, 0.1)	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Alter: >70 Jahre			
	n	56	56
	Anzahl der Patienten am Beatmungsgerät, n (%) [1]	2 (4)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	3	0
	Mittelwert	80.0	NBB
	SD	5.20	NBB
	Median	77.0	NBB
	IQR	77.0 - 86.0	NBB
	Min/Max	77 / 86	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	56	56
	Mittelwert	4.3	0.0
	SD	18.20	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 86	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	4.3 (3.0, 5.6)	0.0 (-1.3, 1.3)
	Differenz	-4.3	
	95% Konfidenzintervall	(-6.1, -2.5)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.9 (-1.3, -0.5)	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von mehr als 24 Stunden galt als separate Beatmungsperiode. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als beatmet. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die im Krankenhaus verbrachte Zeit wird ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 90 erhoben.	
NBB = nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.9, 32.10)		

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Alter >70 Jahre“ , wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In der anderen Subgruppen, „Alter ≤70 Jahre“, zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
Population	**ITT**	
N	**529**	**528**
Region: Europa		
n	15	14
Anzahl der Patienten am Beatmungsgerät, n (%) [1]	0	0
Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
n	0	0
Mittelwert	NBB	NBB
SD	NBB	NBB
Median	NBB	NBB
IQR	NBB	NBB

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Min/Max	NBB	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	15	14
	Mittelwert	0.0	0.0
	SD	0.00	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 0	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.0 (-2.5, 2.5)	0.0 (-2.6, 2.6)
	Differenz	0.0	
	95% Konfidenzintervall	(-3.6, 3.6)	
	p-Wert	>0.999	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	0.0 (-0.7, 0.7)	
Region: Nordamerika			
	n	502	503
	Anzahl der Patienten am Beatmungsgerät, n (%) [1]	2 (<1)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	4	0
	Mittelwert	60.8	NBB
	SD	35.05	NBB
	Median	74.0	NBB
	IQR	40.0 - 81.5	NBB
	Min/Max	9 / 86	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	502	503
	Mittelwert	0.5	0.0
	SD	6.05	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 86	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	0.5 (0.1, 0.9)	0.0 (-0.4, 0.4)
	Differenz	-0.5	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	95% Konfidenzintervall	(-1.1, 0.1)	
	p-Wert	0.118	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.1 (-0.2, 0.0)	
Region: Südamerika			
	n	12	11
	Anzahl der Patienten am Beatmungsgerät, n (%) [1]	2 (17)	0
	Dauer (Tage) – Patienten mit Ereignis / Tod [2]		
	n	2	0
	Mittelwert	62.5	NBB
	SD	20.51	NBB
	Median	62.5	NBB
	IQR	48.0 - 77.0	NBB
	Min/Max	48 / 77	NBB
	Dauer (Tage) – alle Patienten [2]		
	n	12	11
	Mittelwert	10.4	0.0
	SD	25.10	0.00
	Median	0.0	0.0
	IQR	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
	Min/Max	0 / 77	0 / 0
	LS Mean (95% KI)	10.4 (7.6, 13.2)	0.0 (-2.9, 2.9)
	Differenz	-10.4	
	95% Konfidenzintervall	(-14.4, -6.4)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-2.0 (-3.1, -1.0)	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Dauer (Tage) am Beatmungsgerät bis Tag 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Eine Unterbrechung von mehr als 24 Stunden galt als separate Beatmungsperiode. [2] Patienten, die vor dem interessierenden Zeitpunkt verstarben, galten vom Todesdatum bis zum interessierenden Zeitpunkt als beatmet. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANOVA-Modells durchgeführt. • Die im Krankenhaus verbrachte Zeit wird ab dem Datum der Randomisierung bis Tag 90 erhoben.	
NBB = nicht berechenbar Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.54, 32.55)		

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Südamerika“, wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In den anderen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen zu SARS-CoV-2 Viruslast – RCT

Tabelle 4-164: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 8

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Veränderung nasale Viruslast	p=0.071	p=0.634	p=0.970	p=0.454	p=0.139	p=0.407
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem ANCOVA-Modell unter Verwendung der Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Baselinewert, der jeweiligen Subgruppe (falls nicht bereits im Modell enthalten) sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.60)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-165: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Zeit bis zum negativen Test	p=0.127	p=0.264	p=0.210	p=0.424	p=0.548	p=0.968
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 22.61)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-166: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung der SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 8

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
SARS-CoV-2 Viruslast im Blut	**p<0.001**	p=0.523	p=0.649	p=0.727	p=0.982	p=0.142
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem ANCOVA-Modell unter Verwendung der Kovariaten Baseline-Wert, Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.60)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung der SARS-CoV-2 Viruslast im Blut“ bis Tag 8 in der Studie 214367 (COMET-ICE) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Veränderung der SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 8

Studie	**Veränderung der SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Alter: ≤70 Jahre			
	n	473	472
	Viruslast – Tag 8		
	n	46	54
	Mittelwert	2.682	2.676
	SD	0.0444	0.0000
	Median	2.676	2.676

Studie	**Veränderung der SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Min/Max	2.676 / 2.977	2.676 / 2.676
	Veränderung zu Baseline bis Tag 8		
	n [1]	473	472
	n [2]	18	18
	LS Mean (95% KI)	2.703 (2.681, 2.726)	2.676 (2.653, 2.698)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-0.089 (-0.111, -0.066)	-0.116 (-0.138, -0.094)
	Differenz	-0.028	
	95% Konfidenzintervall	(-0.059, 0.004)	
	p-Wert	0.085	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.578 (-1.245, 0.089)	
Alter: >70 Jahre			
	n	56	56
	Viruslast – Tag 8		
	n	9	8
	Mittelwert	2.743	2.676
	SD	0.1327	0.0000
	Median	2.676	2.676
	Min/Max	2.676 / 2.977	2.676 / 2.676
	Veränderung zu Baseline bis Tag 8		
	n [1]	56	56
	n [2]	2	4
	LS Mean (95% KI)	2.818 (2.752, 2.885)	2.633 (2.583, 2.683)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	0.027 (-0.040, 0.093)	-0.159 (-0.209, -0.109)
	Differenz	-0.185	
	95% Konfidenzintervall	(-0.268, -0.103)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges' g (95% KI) [3]	-3.042 (-5.459, -0.625)	

Studie	**Veränderung der SARS-CoV-2 Viruslast im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt. [3] Das korrigierte Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung einer ANCOVA mit den Kovariaten Alter (≤70, >70 Jahre) und der Interaktionsterme für Visite und Behandlung nach Alter durchgeführt. • Verfügbare Daten wurden wie erhoben in die Analyse einbezogen, unabhängig vom Auftreten konkurrierender Ereignisse.	
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 32.6, 32.7)		

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Alter >70 Jahre“ , wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In der anderen Subgruppen, „Alter ≤70 Jahre“, zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen zu FLU-PRO Plus – RCT

Tabelle 4-168: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung mit dem FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 21

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Zeit bis zur anhaltenden Symptomlinderung	p=0.571	p=0.502	p=0.383	p=0.890	p=0.713	p=0.517
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.83)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung mit dem FLU-PRO Plus" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-169: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 21

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Anteil Patienten mit anhaltender Symptomlinderung	p=0.763	p=0.375	p=0.433	p=0.852	p=0.851	p=0.314
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3				Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml		
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem Poisson-Modell unter Verwendung der Kovariaten Region (Nordamerika, Europa, Südamerika), Dauer der Symptome (≤3, ≥4 Tage), Alter (≤70, >70 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), der jeweiligen Subgruppe (falls nicht bereits im Modell enthalten) sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.84)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-170: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 21

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder	p=0.773	p=0.126	p=0.292	p=0.481	p=0.355	p=0.481
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3				Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml		
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem Poisson-Modell unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.85)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil der FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalysen zu Veränderung des SF-12 Hybrid – RCT

Tabelle 4-171: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des SF-12 Hybrid aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Veränderung des SF-12 Hybrid PCS	p=0.300	p=0.099	p=0.324	p=0.343	p=0.634	p=0.247
Veränderung des SF-12 Hybrid MCS	p=0.240	p=0.510	p=0.423	p=0.463	p=0.096	p=0.857
Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex	p=0.505	p=0.167	p=0.513	p=0.251	p=0.428	p=0.287
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem ANCOVA-Modell unter Verwendung der Kovariaten Baselinewert, Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.87)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung des SF-12 Hybrid" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalysen zu SF-12 Hybrid Responder – RCT

Tabelle 4-172: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der SF-12 Hybrid Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz)	p=0.372	p=0.103	NBB	p=0.992	p=0.163	p=0.810
SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz)	p=855	p=0.098	NBB	p=0.063	p=0.214	p=0.468
SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz)	p=0.292	p=0.065	p=0.181	p=0.880	p=0.291	p=0.930
SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz)	p=0.767	p=0.209	NBB	p=0.130	p=0.296	p=0.335
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweise: • Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem Poisson-Modell unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung. • G-BA Ansatz: Für MCS war ein Ansprechen definiert als eine Veränderung des SF-12 Hybrid MCS-Scores ≥9.9 gegenüber Baseline und für PCS als eine Veränderung des SF-12 Hybrid PCS-Scores ≥ 8.7 gegenüber Baseline. • QM Ansatz: Für MCS war ein Ansprechen definiert als eine Veränderung des SF-12 Hybrid MCS-Scores ≥7 gegenüber Baseline und für PCS als eine Veränderung des SF-12 Hybrid PCS-Scores ≥6 gegenüber Baseline.						
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.88, 24.89)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die Endpunkte „SF-12 Hybrid PCS/MCS Responder (QM Ansatz/G-BA Ansatz)" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.8 Subgruppenanalysen zu Veränderung WPAI – RCT

Tabelle 4-173: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung WPAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)	NBB	p=0.703	p=0.861	p=0.391	p=0.097	**p=0.021**
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)	NBB	p=0.841	p=0.227	p=0.326	p=0.211	p=0.380
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)	NBB	p=0.578	p=0.251	p=0.147	p=0.632	p=0.092
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)	p=0.730	p=0.779	p=0.348	**p=0.007**	p=0.521	p=0.783

p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben
Alter: ≤70 vs >70 Jahre
Geschlecht: männlich vs weiblich
Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika
Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3
Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2
Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml

Hinweise:
- Der p-Wert des jeweiligen Interaktionsterms resultiert aus einem ANCOVA-Modell unter Verwendung der Kovariaten Baselinewert, Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.
- WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.

NBB=Nicht berechenbar
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.86)

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die Endpunkte „Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)" und „Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)" in der Studie 214367 (COMET-ICE) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Baseline Viruslast" bzw. „Anzahl Risikofaktoren". Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Baseline Viruslast“ für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Baseline Viruslast“ für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Baseline Viruslast: <2228 Kopien/ml (<LLQ)			
	n	96	98
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n	5	13
	LS Mean (95% KI)	30.64 (5.19, 56.08)	10.74 (-5.13, 26.62)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-18.56 (-44.00, 6.89)	-38.45 (-54.32, -22.58)
	Differenz	-19.89	
	95% Konfidenzintervall	(-49.58, 9.79)	
	p-Wert	0.187	
	Hedges‘ g (95% KI) [1]	-0.66 (-1.71, 0.40)	
Baseline Viruslast: ≤log 10^5 Kopien/ml			
	n	84	72
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n	5	5
	LS Mean (95% KI)	45.84 (20.44, 71.25)	-4.55 (-30.27, 21.18)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-3.35 (-28.76, 22.05)	-53.74 (-79.47, -28.02)
	Differenz	-50.39	
	95% Konfidenzintervall	(-86.12, -14.66)	
	p-Wert	0.006	
	Hedges‘ g (95% KI) [1]	-1.58 (-3.00, -0.16)	
Baseline Viruslast: >log 10^5 - ≤log 10^6 Kopien/ml			
	n	58	64
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n	5	10
	LS Mean (95% KI)	7.89 (-17.45, 33.23)	3.88 (-14.02, 21.78)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-41.30 (-66.64, -15.96)	-45.31 (-63.22, -27.41)

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Baseline Viruslast" für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Differenz	-4.01	
	95% Konfidenzintervall	(-35.16, 27.13)	
	p-Wert	0.799	
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.13 (-1.21, 0.94)	
Baseline Viruslast: >log 10^6 - ≤log 10^7 Kopien/ml			
	n	60	74
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n	7	10
	LS Mean (95% KI)	2.09 (-19.26, 23.45)	9.27 (-8.56, 27.11)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-47.10 (-68.45, -25.75)	-39.92 (-57.76, -22.09)
	Differenz	7.18	
	95% Konfidenzintervall	(-20.64, 34.99)	
	p-Wert	0.610	
	Hedges' g (95% KI) [1]	0.24 (-0.73, 1.21)	
Baseline Viruslast: >log 10^7 Kopien/ml			
	n	183	159
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n	29	29
	LS Mean (95% KI)	10.60 (0.06, 21.15)	21.77 (11.15, 32.38)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-38.59 (-49.14, -28.05)	-27.43 (-38.04, -16.81)
	Differenz	11.16	
	95% Konfidenzintervall	(-3.66, 25.98)	
	p-Wert	0.138	
	Hedges' g (95% KI) [1]	0.38 (-0.14, 0.90)	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Baseline Viruslast" für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29**	
214367 (COMET-ICE)	**Kontrolle**	**Sotrovimab**
statistische Methodik	[1] Korrigiertes Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Kategorie der Viruslast zu Baseline, Baselinewert sowie dem Interaktionsterm für Behandlung und Kategorie der Viruslast zu Baseline durchgeführt. • WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.	
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.32)		

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Baseline Viruslast: ≤log 10^5 Kopien/ml" ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In den anderen Subgruppen, wie auch in der Gesamtpopulation, zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Anzahl Risikofaktoren" für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Anzahl Risikofaktoren" für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**ITT**	
	N	**529**	**528**
Anzahl Risikofaktoren: ≤1			
	n	307	293
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n	51	48
	LS Mean (95% KI)	31.49 (24.66, 38.32)	21.17 (14.14, 28.20)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-28.16 (-34.99, -21.33)	-38.47 (-45.50, -31.44)
	Differenz	-10.31	
	95% Konfidenzintervall	(-20.16, -0.47)	
	p-Wert	0.040	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Anzahl Risikofaktoren" für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tag 29**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.41 (-0.81, -0.02)	
Anzahl Risikofaktoren: 2			
	n	153	178
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n	32	39
	LS Mean (95% KI)	26.96 (18.38, 35.54)	29.14 (21.37, 36.92)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-32.68 (-41.26, -24.10)	-30.50 (-38.27, -22.73)
	Differenz	2.19	
	95% Konfidenzintervall	(-9.39, 13.76)	
	p-Wert	0.710	
	Hedges' g (95% KI) [1]	0.09 (-0.38, 0.56)	
Anzahl Risikofaktoren: ≥3			
	n	69	57
	Veränderung zu Baseline an Tag 29		
	n	17	8
	LS Mean (95% KI)	26.00 (14.23, 37.77)	52.09 (34.93, 69.25)
	Veränderung LS Mean (95% KI)	-33.64 (-45.41, -21.87)	-7.55 (-24.71, 9.61)
	Differenz	26.09	
	95% Konfidenzintervall	(5.28, 46.90)	
	p-Wert	0.014	
	Hedges' g (95% KI) [1]	1.03 (0.14, 1.91)	
statistische Methodik	[1] Korrigiertes Hedges' g wurde aus LS Means und den zugehörigen SEs abgeleitet. Hinweise: • Die Analyse wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit den Kovariaten Anzahl Risikofaktoren, Baselinewert sowie dem Interaktionsterm für Behandlung und Anzahl Risikofaktoren durchgeführt. • WPAI wurde nur für die Expansionsphase geplant.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 24.54)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigten sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in unterschiedliche Richtungen, für die Subgruppe „Anzahl Risikofaktoren: ≤1" zugunsten von Sotrovimab und für „Anzahl Risikofaktoren: ≥3"

zuungunsten von Sotrovimab. Die Subgruppe „Anzahl Risikofaktoren: 2“ weist, wie auch die Gesamtpopulation, keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle auf.

4.3.1.3.2.2.9 Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen – RCT

Zusätzlich zu den Subgruppen mit nicht-signifikanten Interaktionstermen befinden sich auch Sensitivitätsanalysen der Interaktionstests zu den Endpunkten der unerwünschten Ereignisse mit einem Poisson-Modell in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.2.9.1 Auswertung Tag 29

Tabelle 4-176: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Unerwünschte Ereignisse	p=0.458	**p=0.031**	p=0.996	p=0.821	p=0.077	p=0.353
Unerwünschte Ereignisse nach SOC **PT**						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p=0.788	p=0.152	p=0.997	p=0.166	p=0.184	p=0.173
COVID-19 Pneumonie	p=0.190	p=0.827	p=0.997	p=0.969	p=0.807	p>0.999
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.64)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29)” in der Studie 214367 (COMET-ICE) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Geschlecht“. Bei den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zeigte sich kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-177: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
Geschlecht: männlich			
	n	255	228
	Ereignisse, n (%)	62 (24.3)	38 (16.7)
	Odds Ratio	0.62	
	95% Konfidenzintervall	(0.40, 0.98)	
	Relatives Risiko	0.69	
	95% Konfidenzintervall	(0.48, 0.98)	
	Absolute Risikodifferenz	-7.65	
	95% Konfidenzintervall	(-14.80, -0.50)	
	p-Wert [1]	0.043	
Geschlecht: weiblich			
	n	271	295
	Ereignisse, n (%)	61 (22.5)	76 (25.8)
	Odds Ratio	1.19	
	95% Konfidenzintervall	(0.81, 1.76)	
	Relatives Risiko	1.14	
	95% Konfidenzintervall	(0.85, 1.54)	
	Absolute Risikodifferenz	3.25	
	95% Konfidenzintervall	(-3.79, 10.30)	
	p-Wert [1]	0.378	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.28)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „männlich“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In der anderen Subgruppe, „weiblich“, wie auch in der Gesamtpopulation, zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-178: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Unerwünschte Ereignisse	p=0.624	**p=0.014**	p=0.931	p=0.812	p=0.212	p=0.866
Unerwünschte Ereignisse nach SOC **PT**						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p=0.863	p=0.059	p=0.998	p=0.383	p=0.227	p=0.348
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionstems für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.116)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29)” in der Studie 214367 (COMET-ICE) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Geschlecht“. Bei den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zeigte sich kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
Geschlecht: männlich			
	n	255	228
	Ereignisse, n (%)	53 (20.8)	36 (15.8)
	Odds Ratio	0.71	
	95% Konfidenzintervall	(0.45, 1.14)	
	Relatives Risiko	0.76	
	95% Konfidenzintervall	(0.52, 1.12)	
	Absolute Risikodifferenz	-4.99	
	95% Konfidenzintervall	(-11.87, 1.88)	
	p-Wert [1]	0.161	
Geschlecht: weiblich			
	n	271	295
	Ereignisse, n (%)	48 (17.7)	74 (25.1)
	Odds Ratio	1.56	
	95% Konfidenzintervall	(1.03, 2.34)	
	Relatives Risiko	1.42	
	95% Konfidenzintervall	(1.02, 1.96)	
	Absolute Risikodifferenz	7.37	
	95% Konfidenzintervall	(0.65, 14.09)	
	p-Wert [1]	0.040	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht" für Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	• Ausgeschlossen sind UEs im Zusammenhang mit COVID-19 (ausgewählte PTs) die >24 Std. nach der letzten Verabreichung begannen, bis zu einschließlich 10 Tage nach der letzten Verabreichung.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.96)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „weiblich" ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Sotrovimab. In der anderen Subgruppe, „männlich", wie auch in der Gesamtpopulation, zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-180: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3	p=0.224	p=0.335	p=0.852	p=0.532	p=0.189	p=0.258
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 nach SOC **PT**						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**p=0.031**	p=0.833	p=0.998	p=0.962	p=0.821	p=0.987
COVID-19 Pneumonie	p=0.070	p=0.650	p=0.999	p=0.604	p=0.463	p=0.987
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.80)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 (Auswertung Tag 29)" bei den SOC und PT „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" in der Studie 214367 (COMET-ICE) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter". Bei den weiteren Subgruppenauswertungen zu unerwünschten Ereignissen mit DAIDS ≥3 zeigte sich kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 (Auswertung Tag 29) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 (Auswertung Tag 29) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
Alter: ≤70 Jahre			
	n	470	468
	Ereignisse, n (%)	21 (4.5)	1 (0.2)
	Odds Ratio	0.05	
	95% Konfidenzintervall	(0.00, 0.29)	
	Relatives Risiko	0.05	
	95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.35)	
	Absolute Risikodifferenz	-4.25	
	95% Konfidenzintervall	(-6.17, -2.34)	
	p-Wert [1]	<0.001	
Alter: >70 Jahre			
	n	56	55
	Ereignisse, n (%)	4 (7.1)	3 (5.5)
	Odds Ratio	0.75	
	95% Konfidenzintervall	(0.16, 3.52)	
	Relatives Risiko	0.76	
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 3.26)	
	Absolute Risikodifferenz	-1.69	
	95% Konfidenzintervall	(-10.72, 7.34)	
	p-Wert [1]	>0.999	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.74)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Alter ≤70 Jahre“, wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In der anderen Subgruppe, „Alter >70 Jahre“, zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-182: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3	p=0.245	p=0.179	p=0.979	p=0.362	p=0.197	p=0.730
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3				Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml		
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.117)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29)” in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-183: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	p=0.511	p=0.870	p=0.997	p=0.091	p=0.865	p=0.992
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC **PT**						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p=0.089	p=0.726	p=0.998	p=0.603	p=0.511	p>0.999
COVID-19 Pneumonie	p=0.077	p=0.602	p=0.998	p=0.509	p=0.454	p=0.992
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.65)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-184: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	p=0.720	p=0.744	p=0.997	p=0.357	p=0.506	p=0.992
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.118)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-185: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	p=0.323	p=0.819	p=0.997	p=0.064	p=0.752	p=0.998
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC **PT**						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**p=0.040**	p=0.682	p=0.996	p=0.535	p=0.414	p>0.999
COVID-19 Pneumonie	**p=0.026**	p=0.616	p=0.998	p=0.668	p=0.443	p=0.982
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.72)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29)“ bei den SOC und PT „Infektionen und parasitäre Erkrankungen” und „COVID-19 Pneumonie“ in der Studie 214367 (COMET-ICE) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter“. Bei den weiteren Subgruppenauswertungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) zeigte sich kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-186: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
Alter: ≤70 Jahre			
	n	470	468
	Ereignisse, n (%)	19 (4.0)	2 (0.4)
	Odds Ratio	0.10	
	95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.43)	
	Relatives Risiko	0.11	
	95% Konfidenzintervall	(0.02, 0.45)	
	Absolute Risikodifferenz	-3.62	
	95% Konfidenzintervall	(-5.49, -1.74)	
	p-Wert [1]	<0.001	
Alter: >70 Jahre			
	n		
	Ereignisse, n (%)	3 (5.4)	3 (5.5)
	Odds Ratio	1.02	
	95% Konfidenzintervall	(0.20, 5.28)	
	Relatives Risiko	1.02	
	95% Konfidenzintervall	(0.21, 4.83)	
	Absolute Risikodifferenz	0.10	
	95% Konfidenzintervall	(-8.32, 8.51)	
	p-Wert [1]	>0.999	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.18)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Alter ≤70 Jahre“, wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In der Subgruppe „Alter >70 Jahre“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) nach SOC und PT – COVID-19 Pneumonie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) nach SOC und PT – COVID-19 Pneumonie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
Alter: ≤70 Jahre			
	n	470	468
	Ereignisse, n (%)	17 (3.6)	1 (0.2)
	Odds Ratio	0.06	
	95% Konfidenzintervall	(0.00, 0.37)	
	Relatives Risiko	0.06	
	95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.44)	
	Absolute Risikodifferenz	-3.40	
	95% Konfidenzintervall	(-5.14, -1.66)	
	p-Wert [1]	<0.001	
Alter: >70 Jahre			
	n	56	55
	Ereignisse, n (%)	1 (1.8)	2 (3.6)
	Odds Ratio	2.08	
	95% Konfidenzintervall	(0.10, 124.64)	
	Relatives Risiko	2.04	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 21.82)	
	Absolute Risikodifferenz	1.85	
	95% Konfidenzintervall	(-4.19, 7.89)	
	p-Wert [1]	0.618	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Tag 29) nach SOC und PT – COVID-19 Pneumonie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.18)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Alter ≤70 Jahre“, wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In der Subgruppe „Alter >70 Jahre“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-188: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	p=0.627	p=0.841	p=0.997	p=0.253	p=0.636	p=0.995
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.120)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-189: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auswertung Tag 29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlich-keit	p=0.993	p=0.675	p=0.998	p=0.528	p=0.616	p=0.997
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3				Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml		
Hinweise: • Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung. • Infusionsbedingte Reaktionen (einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen) wurden anhand einer Auswahl von PTs definiert und umfassen nur Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Studienbehandlung auftraten (oder UEs, die an Tag 1 oder Tag 2 begannen, wenn der Zeitpunkt des Auftretens der UE nicht bekannt war).						
Quelle: ([22]GSK, 2021, Tabelle 23.67)						

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignisse wurden Subgruppenanalysen nur zu den UESIs Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit durchgeführt.

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Die in Anhang 4-G vollständig dargestellten Sensitivitätsanalysen für die Interaktionstests der Endpunkte zu den unerwünschten Ereignisse mit einem Poisson-Modell zeigten im Vergleich zu den hier dargestellten Auswertungen basierend auf einer logistischen Regression, sehr ähnliche Ergebnisse. Nur in 2 Auswertungen gab es in Bezug auf die Signifikanz des

Interaktionstests unterschiedliche Ergebnisse, bei sehr geringen Abweichungen der entsprechenden p-Werte.

Bei den unerwünschten Ereignissen für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein p-Wert von p=0.054, im Vergleich zu p=0.031 in der primären Auswertung. Ebenso bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) für die Subgruppe Anzahl der Risikofaktoren zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein p-Wert von p=0.042, im Vergleich zu p=0.064 in der primären Auswertung.

4.3.1.3.2.2.9.2 Auswertung Woche 24

Tabelle 4-190: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Unerwünschte Ereignisse	p=0.660	p=0.234	p=0.945	p=0.663	p=0.077	p=0.346
Unerwünschte Ereignisse nach SOC **PT**						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p=0.805	p=0.286	p=0.822	p=0.165	p=0.576	p=0.474
COVID-19 Pneumonie	p=0.191	p=0.828	p=0.997	p=0.969	p=0.819	p>0.999
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.64)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (Auswertung Woche 24) in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-191: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Unerwünschte Ereignisse	p=0.746	p=0.141	p=0.935	p=0.711	p=0.208	p=0.878
Unerwünschte Ereignisse nach SOC **PT**						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p=0.557	p=0.138	p=0.908	p=0.437	p=0.724	p=0.695
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.116)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19“ (Auswertung Woche 24) in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-192: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3	p=0.413	p=0.540	p=0.747	p=0.341	p=0.192	p=0.125
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 nach SOC **PT**						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p=0.053	p=0.527	p=0.998	p=0.995	p=0.865	p>0.999
COVID-19 Pneumonie	p=0.071	p=0.651	p=0.999	p=0.605	p=0.471	p=0.988
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionstems für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.80)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3“ (Auswertung Woche 24) in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-193: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3	p=0.395	p=0.237	p=0.943	p=0.305	p=0.127	p=0.430
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3				Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml		
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.117)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS ≥3 mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19“ (Auswertung Woche 24) in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-194: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	p=0.412	p=0.915	p=0.997	p=0.074	p=0.714	p=0.987
Unerwünschte Ereignisse nach SOC **PT**						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p=0.089	p=0.727	p=0.998	p=0.604	p=0.521	p>0.999
COVID-19 Pneumonie	p=0.078	p=0.602	p=0.998	p=0.510	p=0.461	p=0.992
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.65)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ (Auswertung Woche 24) in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-195: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	p=0.973	p=0.732	p=0.998	p=0.343	p=0.861	p=0.972
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.118)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19“ (Auswertung Woche 24) in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-196: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE) **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	p=0.272	p=0.804	p=0.997	p=0.055	p=0.678	p=0.997
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC **PT**						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**p=0.041**	p=0.683	p=0.997	p=0.536	p=0.423	p>0.999
COVID-19 Pneumonie	**p=0.026**	p=0.616	p=0.998	p=0.669	p=0.450	p=0.982

p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben
Alter: ≤70 vs >70 Jahre
Geschlecht: männlich vs weiblich
Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika
Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3
Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2
Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml

Hinweis:
Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.

Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.72)

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (Auswertung Woche 24)" bei den SOC und PT „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" und „COVID-19 Pneumonie" in der Studie 214367 (COMET-ICE) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter". Bei den weiteren Subgruppenauswertungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) zeigte sich kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-197: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
Alter: ≤70 Jahre			
	n	470	468
	Ereignisse, n (%)	19 (4.0)	2 (0.4)
	Odds Ratio	0.10	
	95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.43)	
	Relatives Risiko	0.11	
	95% Konfidenzintervall	(0.02, 0.45)	
	Absolute Risikodifferenz	-3.62	
	95% Konfidenzintervall	(-5.49, -1.74)	
	p-Wert [1]	<0.001	
Alter: >70 Jahre			
	n	56	55
	Ereignisse, n (%)	3 (5.4)	3 (5.5)
	Odds Ratio	1.02	
	95% Konfidenzintervall	(0.20, 5.28)	
	Relatives Risiko	1.02	
	95% Konfidenzintervall	(0.21, 4.83)	
	Absolute Risikodifferenz	0.10	
	95% Konfidenzintervall	(-8.32, 8.51)	
	p-Wert [1]	>0.999	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher’s Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.18)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Alter ≤70 Jahre“, wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In der Subgruppe „Alter >70 Jahre“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-198: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT – COVID-19 Pneumonie – (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT – COVID-19 Pneumonie – (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	N	**526**	**523**
Alter: ≤70 Jahre			
	n	470	468
	Ereignisse, n (%)	17 (3.6)	1 (0.2)
	Odds Ratio	0.06	
	95% Konfidenzintervall	(0.00, 0.37)	
	Relatives Risiko	0.06	
	95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.44)	
	Absolute Risikodifferenz	-3.40	
	95% Konfidenzintervall	(-5.14, -1.66)	
	p-Wert [1]	<0.001	
Alter: >70 Jahre			
	n	56	55
	Ereignisse, n (%)	1 (1.8)	2 (3.6)
	Odds Ratio	2.08	
	95% Konfidenzintervall	(0.10, 124.64)	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT – COVID-19 Pneumonie – (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
214367 (COMET-ICE)		**Kontrolle**	**Sotrovimab**
	Population	**SAF**	
	Relatives Risiko	2.04	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 21.82)	
	Absolute Risikodifferenz	1.85	
	95% Konfidenzintervall	(-4.19, 7.89)	
	p-Wert [1]	0.619	
Statistische Methodik	[1] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweise: • Für Anteile unter 2% in einer Behandlungsgruppe, die in den Behandlungsvergleich einbezogen ist, wurde das zugehörige 95% KI für das Odds Ratio mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet, andernfalls wurde das 95% KI mit der Wald-Methode berechnet. • Das relative Risiko, das Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz wurden auf der Grundlage der rohen Zahlen/Häufigkeiten berechnet. • Odds Ratio/relatives Risiko <1, absolute Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Sotrovimab gegenüber Kontrolle.		
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.18)			

In der Studie 214367 (COMET-ICE) zeigt sich für die Subgruppe „Alter ≤70 Jahre“, wie auch in der Gesamtpopulation, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sotrovimab. In der Subgruppe „Alter >70 Jahre“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Sotrovimab und Kontrolle.

Tabelle 4-199: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	p=0.810	p=0.907	p=0.998	p=0.222	p=0.834	p=0.987
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3 Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml						
Hinweis: Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung.						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.120)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19“ (Auswertung Woche 24) in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-200: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auswertung Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

214367 (COMET-ICE)						
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl Risikofaktoren**	**Symptom-Schweregrad**	**Baseline-Viruslast**
Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit	p=0.913	p=0.536	p=0.999	p=0.430	p=0.488	p>0.999
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: ≤70 vs >70 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Nordamerika vs Europa vs Südamerika Anzahl Risikofaktoren: ≤1 vs 2 vs ≥3				Symptom-Schweregrad (vom Patienten berichtet): <2 vs ≥2 Baseline SARS-CoV-2 Viruslast: <2228 (<LLQ) vs ≤log 10^5 vs >log 10^5 – ≤log 10^6 vs >log 10^6 vs – ≤log 10^7 vs >log 10^7 Kopien/ml		
Hinweise: • Die p-Werte der Interaktionsterme resultieren aus separaten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Kovariaten Subgruppe sowie des Interaktionsterms für Subgruppe und Behandlung. • Infusionsbedingte Reaktionen (einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen) wurden anhand einer Auswahl von PTs definiert und umfassen nur Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Studienbehandlung auftraten (oder UEs, die an Tag 1 oder Tag 2 begannen, wenn der Zeitpunkt des Auftretens der UE nicht bekannt war).						
Quelle: ([23]GSK, 2021, Tabelle 33.67)						

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignisse wurden zu den UESIs Subgruppenanalysen nur zu Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit durchgeführt.

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ (Auswertung Woche 24) in der Studie 214367 (COMET-ICE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Die in Anhang 4-G vollständig dargestellten Sensitivitätsanalysen für die Interaktionstests der Endpunkte zu den unerwünschten Ereignisse, Auswertung Woche 24, mit einem Poisson-Modell zeigten im Vergleich zu den hier dargestellten Auswertungen basierend auf einer logistischen Regression, sehr ähnliche Ergebnisse. Nur in 2 Fällen gab es in Bezug auf die Signifikanz unterschiedliche Ergebnisse, bei sehr geringen Abweichungen der entsprechenden p-Werte.

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit DAIDS ≥3, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, für die Subgruppe Alter zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein p-Wert von p=0.048, im Vergleich zu p=0.053 in der primären Auswertung. Ebenso bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) für die Subgruppe Anzahl der Risikofaktoren zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein p-Wert von p=0.038, im Vergleich zu p=0.055 in der primären Auswertung.

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 4-201: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	**Registereinträge**	**Publikation**
RCT			
214367 (COMET-ICE)	([16]GSK, 2021;[20]GSK, et al., 2021)	ClinicalTrails.gov: - NCT04545060 ([17]ClinicalTrials.gov, 2021) WHO-ICTRP: - NCT04545060 ([17]ClinicalTrials.gov, 2021) - PER-095-20 ([18]CTPR, 2021)	([19]Gupta, et al., 2021)

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 4-202: 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

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 4-203: 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 4-204: 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 4-205: 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 4-206: 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 4-207: 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 4-208: 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

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 4-209: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-210: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-211: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-212: 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.

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Sotrovimab (Handelsname Xevudy) gegenüber der ZVT im Anwendungsgebiet der Therapie einer Coronavirus-Erkrankung-2019 (COVID-19) bei Patienten ohne Bedarf von Sauerstoffzufuhr und bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht dargelegt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden eine RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse erhoben. Die Studiendauer der ausgewählten RCT beträgt 24 Wochen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant und valide.

Die Aussagekraft der zur Bewertung benutzten RCT ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

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.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT wurde mit der Studie 214367 (COMET-ICE) eine RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-II/III-Studie zum Vergleich von Sotrovimab mit Placebo bei Erwachsenen mit leichten bis mittelschweren COVID-19 Symptomen im Frühstadium der Erkrankung und hohem Risiko für ein Fortschreiten von COVID-19.

In die 24-wöchige Studie 214367 (COMET-ICE) wurden erwachsene Patienten (≥18 Jahre alt) mit einem hohen Risiko für das Fortschreiten von COVID-19 eingeschlossen. Dazu wurde das Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien herangezogen, die zu Studienbeginn als Risikofaktoren angesehen wurden: Diabetes mellitus (medikamentenpflichtig), Adipositas (BMI >30 kg/m²), chronische Nierenerkrankung (d. h. eGFR <60 nach MDRD), kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder höher), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronische Bronchitis, chronische obstruktive Lungenerkrankung, oder Emphysem mit Dyspnoe bei körperlicher Anstrengung in der Anamnese) und mittelschweres bis schweres

Asthma (der Patient benötigt ein inhalatives Steroid zur Symptomkontrolle oder dem Patienten wurde im letzten Jahr eine orale Steroidbehandlung verordnet).

Diese Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch in Hinblick auf das Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und ihrer Endpunkte.

Die Studie 214367 (COMET-ICE) erfasst patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studie ist aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse als hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens geeignet.

Tabelle 4-213: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtmortalität		
Gesamtmortalität bis Tag 90	HR: 0.00 (0.00, ∞), p=0.995	-
Morbidität		
COVID-19 Progression		
Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod bis Tag 29	RR: 0.38 (0.20, 0.70), p=0.003	erheblich
Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme oder Tod bis Tag 29	RR: 0.46 (0.27, 0.76), p=0.003	erheblich
Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19		
Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 bis Tag 29	RR: 0.41 (0.23, 0.76), p=0.005	erheblich

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Hospitalisierung		
Hospitalisierung bis Tag 29		
Hospitalisierung aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen von COVID-19	RR: 0.80 (0.38, 1.70), p=0.563	-
Dauer (Tage) der Hospitalisierung	MD: -0.5 (-0.7, -0.2), p<0.001 Hedges' g: -0.2 (-0.3, -0.1)	gering
Dauer (Tage) auf der Intensivstation	MD: -0.3 (-0.5, -0.1), p=0.004 Hedges' g: -0.2 (-0.3, -0.1)	gering
Dauer (Tage) am Beatmungsgerät	MD: -0.2 (-0.3, 0.0), p=0.021 Hedges' g: -0.1 (-0.3, 0.0)	gering
Hospitalisierung bis Tag 90		
Dauer (Tage) der Hospitalisierung	MD: -0.9 (-1.6, -0.2), p=0.013 Hedges' g: -0.2 (-0.3, 0.0)	gering
Dauer (Tage) auf der Intensivstation	MD: -0.8 (-1.4, -0.2), p=0.013 Hedges' g: -0.2 (-0.3, -0.0)	gering
Dauer (Tage) am Beatmungsgerät	MD: -0.7 (-1.3, -0.1), p=0.025 Hedges' g: -0.1 (-0.3, 0.0)	gering
SARS-CoV-2 Viruslast		
SARS-CoV-2 Viruslast bis Tag 8		
Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast zu Baseline	MD: -0.255 (-0.420, -0.090), p=0.003 Hedges' g: -0.240 (-0.395, -0.084)	gering
Veränderung SARS-CoV-2 Viruslast im Blut	MD: -0.046 (-0.080, -0.012), p=0.009 Hedges' g: -0.848 (-1.480, -0.216)	beträchtlich
SARS-CoV-2 Viruslast bis Tag 29		
Veränderung nasale SARS-CoV-2 Viruslast zu Baseline	MD: -0.019 (-0.076, 0.038), p=0.520	-
Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test	HR: 0.96 (0.81, 1.14), p=0.640	-

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Lebensqualität		
FLU-PRO Plus		
FLU-PRO Plus bis Tag 21		
Durchschnittliche Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore	MD: -3.09 (-4.05, -2.12), p<0.001 Hedges‘ g: -0.47 (-0.62, -0.32)	erheblich
Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome, gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore	MD: -0.07 (-0.13, -0.02), p=0.010 Hedges‘ g: -0.19 (-0.34, -0.05)	gering
Zeit bis zur anhaltenden (≥48 Stunden) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus	HR: 0.74 (0.61, 0.90), p=0.003	beträchtlich
Patienten mit anhaltender (≥48h) Symptomlinderung unter Verwendung des FLU-PRO Plus	RR: 0.83 (0.71, 0.97), p=0.020	gering
FLU-PRO Plus an Tag 29		
FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder	RR: 0.98 (0.84, 1.15), p=0.830	-
Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus	HR: 0.82 (0.70, 0.97), p=0.018	gering
FLU-PRO Plus in Woche 12		
FLU-PRO Plus Gesamtscore Responder	RR: 1.11 (0.94, 1.30), p=0.211	-
Zeit bis zum Ansprechen mit dem FLU-PRO Plus	HR: 0.74 (0.64, 0.87), p<0.001	beträchtlich
SF-12 Hybrid		
Veränderung des SF-12 Hybrid zu Baseline an Tag 29		
Veränderung des SF-12 Hybrid PCS	MD: -0.14 (-1.45, 1.18), p=0.839	-

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung des SF-12 Hybrid MCS	MD: 2.22 (0.51, 3.93), p=0.011 Hedges' g: 0.25 (0.06, 0.44)	gering
Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex	MD: 0.04 (0.01, 0.06), p=0.008 Hedges' g: 0.26 (0.07, 0.45)	gering
Veränderung des SF-12 Hybrid zu Baseline in Woche 24		
Veränderung des SF-12 Hybrid PCS	MD: 0.09 (-1.27, 1.44), p=0.902	-
Veränderung des SF-12 Hybrid MCS	MD: -0.06 (-1.65, 1.53), p=0.943	-
Veränderung des SF-12 Hybrid Gesundheitsindex	MD: 0.01 (-0.01, 0.04), p=0.336	-
SF-12 Hybrid Responder an Tag 29		
SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 0.86 (0.66, 1.13), p=0.281	-
SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz)	RR: 0.90 (0.71, 1.14), p=0.396	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 0.82 (0.64, 1.05), p=0.117	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz)	RR: 0.89 (0.71, 1.11), p=0.297	-
SF-12 Hybrid Responder zu Woche 24		
SF-12 Hybrid PCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 1.08 (0.81, 1.45), p=0.610	-
SF-12 Hybrid PCS Responder (QM Ansatz)	RR: 1.13 (0.86, 1.47), p=0.378	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (G-BA Ansatz)	RR: 1.08 (0.81, 1.45), p=0.610	-
SF-12 Hybrid MCS Responder (QM Ansatz)	RR: 1.06 (0.83, 1.36), p=0.649	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid Ansprechen an Tag 29		
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.67 (0.51, 0.88), p=0.004	beträchtlich

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 0.72 (0.57, 0.91), p=0.007	gering
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.83 (0.65, 1.06), p=0.139	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 0.87 (0.69, 1.09), p=0.216	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid Ansprechen zu Woche 24		
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.83 (0.69, 1.02), p=0.071	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid PCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 0.80 (0.67, 0.96), p=0.015	gering
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (G-BA Ansatz)	HR: 0.94 (0.78, 1.14), p=0.554	-
Zeit bis zum SF-12 Hybrid MCS Ansprechen (QM Ansatz)	HR: 1.03 (0.86, 1.22), p=0.763	-
WPAI		
WPAI an Tag 29		
Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)	MD: -0.19 (-10.53, 10.14), p=0.971	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)	MD: 0.96 (-11.54, 13.47), p=0.877	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)	MD: 3.48 (-11.89, 18.85), p=0.649	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)	MD: -2.40 (-9.28, 4.48), p=0.493	-
WPAI zu Woche 24		
Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)	MD: 2.41 (-2.27, 7.09), p=0.311	-

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)	MD: 2.00 (-8.48, 12.48), p=0.704	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)	MD: 6.67 (-5.46, 18.81), p=0.276	-
Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)	MD: 5.55 (-0.76, 11.87), p=0.085	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29*) (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0.93 (0.74, 1.17), p=0.555	-
Unerwünschte Ereignisse SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.37 (0.21, 0.66), p<0.001	erheblich
Unerwünschte Ereignisse PT: COVID-19 Pneumonie	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.001	erheblich
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3	RR: 0.39 (0.22, 0.69), p=0.001	erheblich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.16 (0.06, 0.46), p<0.001	erheblich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.14 (0.04, 0.48), p<0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.35 (0.18, 0.68), p=0.002	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.38 (0.19, 0.76), p=0.005	erheblich
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.001	erheblich

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.17 (0.05, 0.57), p=0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=4 (0.8%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=4 (0.8%)	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit	RR: 1.01 (0.33, 3.10), p>0.999	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Tag 29) (Safety-Population) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1.10 (0.86, 1.39), p=0.488	-
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3	RR: 0.62 (0.32, 1.23), p=0.222	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.60 (0.27, 1.37), p=0.302	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.65 (0.28, 1.48), p=0.400	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=2 (0.4%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=2 (0.4%)	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0.96 (0.78, 1.17), p=0.674	-
UEs nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.44 (0.27, 0.72), p=0.002	erheblich
Unerwünschte Ereignisse PT: COVID-19 Pneumonie	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.001	erheblich

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3	RR: 0.49 (0.30, 0.81), p=0.006	beträchtlich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.20 (0.08, 0.52), p<0.001	erheblich
Schwere UEs mit DAIDS Grad ≥3 nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.14 (0.04, 0.48), p<0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.32 (0.16, 0.62), p<0.001	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.36 (0.18, 0.70), p=0.003	erheblich
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0.23 (0.09, 0.60), p=0.002	erheblich
SUEs (nicht tödlich) nach SOC und PT COVID-19 Pneumonie	RR: 0.17 (0.05, 0.57), p=0.002	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=5 (1.0%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=5 (1.0%)	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsbedingte Reaktionen inkl. Überempfindlichkeit	RR: 1.17 (0.40, 3.47), p=0.789	-
Unerwünschte Ereignisse (Auswertung Woche 24) (Safety-Population) mit Ausnahme von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1.06 (0.86, 1.32), p=0.612	-
Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3	RR: 0.75 (0.43, 1.31), p=0.381	-

214367 (COMET-ICE) – ITT/Safety-Population: Sotrovimab (N=528/523) vs. Kontrolle (N=529/526)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0.50 (0.23, 1.11), p=0.118	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0.57 (0.25, 1.27), p=0.224	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=3 (0.6%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: NBB Sotrovimab: n=0 Kontrolle: n=3 (0.6%)	-

* Die „Auswertung Tag 29“ umfasst alle unerwünschten Ereignisse die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (27 April 2021) für diese Analyse in der Studiendatenbank eingetragen waren

AUC: Area under the curve; DAIDS: Division of AIDS criteria; FLU-PRO: Influenza Patient-Reported Outcome Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertsdifferenz; NBB: Nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SF-12: Short Form-12; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: Unerwünschte Ereignisse; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

SF-12 Hybrid Responder werden auf zwei Arten definiert:

a) G-BA Ansatz: Patienten mit einer Veränderung gegenüber Baseline von ≥8.7 (für PCS) bzw. ≥9.9 (für MCS), die 15% der empirischen, normbasierten Skalenspannweiten entsprechen.

b) QM Ansatz: Patienten mit einer Veränderung gegenüber Baseline von ≥6.0 (für PCS) bzw. ≥7.0 (für MCS).

Subgruppenanalysen

Wie in der Dossiervorlage gefordert, wurden zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests durchgeführt.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt ([9]IQWiG, 2022) zu beachten: Bedingt durch die große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen ohne Korrektur des Signifikanzniveaus kann es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommen (multiples Testen). Ferner weisen Interaktionstests generell eine geringe Power auf. Schließlich ist die auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

Es wurden insgesamt 360 post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für die ITT und SAF-Population berechnet.

Von den insgesamt 360 berechneten Interaktionstests resultierten 16 (4.4%), nur bei Hospitalisierung, SARS-CoV-2 Viruslast im Blut, WPAI und unerwünschten Ereignissen, für die Subgruppen Alter (9), Geschlecht (2), Baseline Viruslast (1), Region (3) und Anzahl Risikofaktoren (1) in p-Werten kleiner als 0.05.

Dabei zeigten sich nur in einem Fall signifikante Behandlungsunterschiede mit unterschiedlichen Effektrichtungen. Bei dem Endpunkt „Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)“ zeigte sich für die Subgruppe „Anzahl Risikofaktoren: ≤1“ ein signifikanter Effekt zugunsten von Sotrovimab und für „Anzahl Risikofaktoren: ≥3“ zuungunsten von Sotrovimab. Die Subgruppe „Anzahl Risikofaktoren: 2“ weist, wie auch die Gesamtpopulation, keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Bei den signifikanten Interaktionstests für die Subgruppe Alter ist zu beachten, dass in der Altersgruppe >70 Jahre nur wenige Patienten vertreten waren. Bei den Subgruppenauswertungen, die zu den 5 signifikanten Interaktionstests bei unerwünschten Ereignissen für die Subgruppe Alter geführt haben, ist zudem zu beachten, dass in der Altersgruppe >70 Jahre jeweils nur sehr wenige Ereignisse (<10 in der Altersgruppe) aufgetreten sind.

Sensitivitätsanalysen

Insgesamt zeigten die post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen keine relevanten, nur in Einzelfällen leicht abweichende Ergebnisse und haben damit die Ergebnisse der primären Auswertungen bestätigt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Sotrovimab bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, wird im Vergleich zur ZVT in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-II/III-Studie 214367 (COMET-ICE) der Evidenzstufe Ib gezeigt. Die vom G-BA festgelegte ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ wird aus Sicht von GSK in dieser großen und methodisch hochwertigen Studie adäquat umgesetzt, da die eingeschlossenen Patienten neben der Studienintervention (Sotrovimab) bzw. Placebo mit Maßnahmen des Therapiestandards behandelt wurden. Dazu zählten unter anderem systemische Antiinfektiva, Remdesivir oder Rekonvaleszentenplasma. Die Behandlung konnte auch während der Studie, in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung und der Symptome, patientenindividuell angepasst werden.

Die Studie 214367 (COMET-ICE) untersuchte patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen an insgesamt 1057 Patienten, die gleichmäßig in einen der beiden Studienarme (Sotrovimab bzw. Kontrolle) randomisiert wurden. Bei zahlreichen Endpunkten aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p<0.05$) zugunsten von Sotrovimab – auf diese wird im Folgenden detailliert eingegangen. Falls nicht

anderes erwähnt, sind im Folgenden die entsprechenden Ergebnisse der Auswertung zu Tag 29 dargestellt.

Morbidität

Durch Sotrovimab konnte die Rate schwerer oder kritischer Verläufe von COVID-19 eindrücklich reduziert werden: von 5% in der Kontrollgruppe auf 1% in der Sotrovimab-Gruppe (Relatives Risiko (RR): 0.41 95% Konfidenzintervall (KI): (0.23, 0.76), p=0.005). Dieser Endpunkt umfasste Patienten, die zusätzlichen Sauerstoffbedarf aufwiesen und beinhaltete abhängig vom Schweregrad Sauerstoffsupplementierung über eine Nasenkanüle, eine Gesichtsmaske, ein High-Flow-Sauerstoffgerät oder eine nicht-invasive Beatmung (schwere Verläufe), invasive mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) (kritische Verläufe). Diese schweren bzw. kritischen Verläufe stellen nicht nur eine hohe Belastung für das Gesundheitssystem dar, sondern sind auch für den Patienten mit erheblichen Gefahren verbunden. Hierzu zählen unter anderem Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion, Flüssigkeitsretention, Zunahme des intrakraniellen Drucks, Schädigung des Lungengewebes oder nosokomiale Pneumonien. Je nach Maßnahme sind auch psychische Aspekte zu berücksichtigen, die durch Abhängigkeit und Störung der Kommunikation und eingeschränkte Funktionalität entstehen. Hierzu zählen neben Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus auch Angst oder Depression. ([2]Larsen, 2016)

Darüber hinaus wurde die Progressionsrate von COVID-19 sehr deutlich reduziert. Weitere Aspekte, die dem Bereich Krankheitsprogression zugeordnet werden können, wurden im Vorfeld der Studie durch die folgenden 3 kritischen Ereignisse präspezifiziert: Besuch einer Notaufnahme, Hospitalisierung (>24 Stunden), Tod. Bei unterschiedlichen Operationalisierungen dieser Ereignisse zeigte sich ein konsistentes Bild zugunsten von Sotrovimab: Das Risiko für die kritischen Ereignisse wurde jeweils mindestens halbiert. So wurde bei der mindestens 24-stündigen Hospitalisierung die Rate von 5% auf 1% gesenkt (RR=0.37 (0.20, 0.70), p=0.002). Zur Einordnung der Relevanz dieser Ergebnisse sei auf eine multizentrische Studie verwiesen, bei der die Folgen COVID-19 bedingter Hospitalisierung untersucht wurde. Am häufigsten traten respiratorische, systemische, neurologische, psychische oder infektiöse Folgen auf ([3]Romero-Duarte, et al., 2021). Zusätzlich wurde in der COMET-ICE-Studie bei den hospitalisierten Patienten die Dauer der Hospitalisierung von durchschnittlich 10.0 Tagen in der Kontrollgruppe um mehr als 2 Tage auf 7.7 Tage unter Sotrovimab deutlich reduziert. Des Weiteren wurde die Rate der Patienten, die eine Notaufnahme aufsuchen mussten, von 1.89% auf 1.13% reduziert (RR=0.67, (0.34, 1.30), p=0.235). Schließlich wurden bis zu Tag 90 vier Todesfälle in der Kontrollgruppe beobachtet, während in der Sotrovimab-Gruppe kein Todesfall auftrat.

Dieses positive Bild setzte sich bei weiteren Morbiditäts-Endpunkten zur Dauer der therapeutischen Maßnahmen im Zusammenhang mit der Krankheitsprogression fort: Insgesamt 9 Patienten in der Kontrollgruppe wurden im Mittel 15.8 Tage (Details siehe Tabelle 4-34) auf der Intensivstation behandelt, während kein mit Sotrovimab behandelter Patient intensivmedizinisch versorgt werden musste. Die Relevanz dieses Aspekts für den einzelnen Patienten unterstreicht eine französische Studie, die aufgrund von COVID-19 intensivpflichtig

gewordene Patienten 3 Monate nach Entlassung untersuchte. Nur gut 6% der Patienten wurden als vollständig genesen eingestuft während über 80% der Patienten noch nicht zu ihrer normalen Alltagsaktivität zurückkehren konnten . Hierbei waren die häufigsten Auffälligkeiten (in absteigender Reihenfolge): Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigungen sowie physische und psychische Störungen ([4]Rousseau, et al., 2021). Eine mechanische Beatmung oder eine extrakorporalen Membranoxygenierung war für 4 bzw. 0 Patienten der Kontroll- bzw. Sotrovimab-Gruppe notwendig. Die mittlere Dauer der Beatmung betrug 16.3 Tage (Details siehe Tabelle 4-35) bei den 4 Kontrollpatienten.

Insgesamt zeigte sich bei allen untersuchten Morbiditäts-Endpunkten ein konsistentes Bild über zahlreiche präspezifizierte Operationalisierungen hinweg, so dass die Ergebnisse als sehr robust eingeschätzt werden können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich sowohl im generischen Fragebogen (SF-12 Hybrid) als auch im krankheitsspezifischen Fragebogen (FLU-PRO Plus) positive, signifikante und relevante Effekte zugunsten von Sotrovimab.

So wurde beim SF-12 Hybrid Summenwert für die physische Gesundheit (PCS) die Zeit bis zum Ansprechen signifikant verkürzt – sowohl bei der Verwendung eines Response-Schwellenwertes auf Basis der 15%-Regel des IQWiG (Hazard Ratio (HR): 0.67 (0.51, 0.88), p=0.004) als auch bei dem wissenschaftlich etablierten Schwellenwert für diesen Summenwert (HR: 0.72 (0.57, 0.91), p=0.007). Beim Summenwert für die psychische Gesundheit (MCS) kam es zu einer signifikanten Veränderung von Baseline zu Tag 29 (Hedges‘ g (95% KI) 0.25 (0.06, 0.44), p=0.011).

Der FLU-PRO (Influenza Patient-Reported Outcome Questionnaire) ist ein valider, reliabler Fragebogen zur Evaluation der Symptomschwere von Influenza und Influenza-artigen Erkrankungen ([5]Powers III, et al., 2018). Zur Anwendung bei COVID-19 wird die Erfassung von Symptomen im Bereich von Nase, Rachen, Augen, Thorax/Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt und Gesamtkörper (systemisch) um Veränderungen im Geruchs- und Geschmacksempfinden ergänzt. Diese adaptierte Version wird als FLU-PRO Plus bezeichnet ([6]Richard, et al., 2021) und wurde in der Studie 214367 (COMET-ICE) eingesetzt. Betrachtet man die häufigsten Symptome einer Infektion mit COVID-19 (Husten, Fieber, Schnupfen, Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns) ([7]RKI, 2021) werden diese durch die Fragen des FLU-PRO Plus umfassend abgedeckt, so dass dieser als geeignetes Instrument zu bewerten ist. Zur Durchführung geben die Patienten das Vorhandensein und den Schweregrad von COVID-19 Symptomen selbst an. Bei diesem krankheitsspezifischen Fragebogen zeigten sich für den Gesamtscore signifikante Effekte zugunsten von Sotrovimab bei den folgenden Endpunkten: Zeit bis zum Ansprechen (Effekt in Tagen: 15 vs 10 Tage (Median), HR: 0.82 (0.70, 0.97), p=0.018), Anhaltende (>48 Stunden) Symptomlinderung bis Tag 21 (34% in der Kontrollgruppe vs. 41% unter Sotrovimab; Zeit bis zur anhaltenden Symptomlinderung, Effekt in Tagen: 16 vs 12 Tage (erstes Quartil) HR: 0.74 (0.61, 0.90), p=0.003), Veränderung von Baseline zu Tag 21 (gemessen mit der AUC des FLU-PRO Plus Gesamtscore: Hedges‘ g: -0.47

(-0.62, -0.32), p<0.001; gemessen mit dem Mittelwert des FLU-PRO Plus Gesamtscore: Hedges‘ g: -0.19 (-0.34, -0.05), p=0.010).

Somit zeigen sich auch bei unterschiedlichen Operationalisierungen von Endpunkten zur allgemeinen sowie zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität konsistente und relevanten Effekte zugunsten von Sotrovimab.

Unerwünschte Ereignisse (Woche 24)

Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag in der Kontrollgruppe bei 6.7%, während in der mit Sotrovimab behandelten Gruppe dieser Anteil bei 2.1% lag (RR: 0.32 (0.16, 0.62), p<0.001). Bei den nicht-tödlichen SUEs waren es 5.9% (Kontrolle) vs 2.1% (Sotrovimab) (RR: 0.36 (0.18, 0.70), p=0.003). Auch bei den schweren (DAIDS Grad ≥3) unerwünschten Ereignissen kam es zu einer signifikanten Reduktion von 8.6% (Kontrolle) auf 4.2% (Sotrovimab) (RR: 0.49 (0.30, 0.81), p=0.006). Da die unerwünschten Ereignisse auch COVID-19 bezogene Ereignisse umfassen konnten, wurden für die Gesamtraten zusätzliche UE-Analysen durchgeführt, bei denen diese COVID-19 Ereignisse unberücksichtigt blieben. Bei diesen Analysen zeigte sich weiterhin ein positiver Trend zugunsten von Sotrovimab sowohl bei den schwerwiegenden (RR: 0.50 (0.23, 1.11)) als auch bei schweren (RR: 0.75 (0.43, 1.31)) unerwünschten Ereignissen.

Zudem lag ein statistisch signifikanter Unterschied bei den UEs zur SOC „Infektionen und parasitären Erkrankungen“ vor – sowohl bei der Analyse aller UEs (9.1% vs. 4.0%, RR=0.44 (0.27, 0.72) p=0.002) als auch bei der Analyse ohne Berücksichtigung von COVID-19 bezogenen Ereignissen (6.3% vs. 3.3%; RR=0.52 (0.29, 0.92) p=0.029).

Insgesamt zeigt sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil von Sotrovimab. Die Endpunkt-Kategorie „Unerwünschte Ereignisse“ zeigt einen Zusatznutzen von Sotrovimab im Vergleich zur ZVT. Bei Nicht-Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit COVID-19 stehen, bleibt ein Sicherheitsprofil von Sotrovimab auf Placebo-Niveau bestehen.

Die EMA hat für die Zulassung von Sotrovimab für Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit für Erwachsene aus der Studie 214367 (COMET-ICE) mittels Extrapolation auf die Jugendlichen übertragen.

Grund dafür ist, dass in der Studie 214367 (COMET-ICE) nur 6 von 1057 Patienten ≤18 Jahre alt waren. Dadurch konnte die Sicherheit und Wirksamkeit von Sotrovimab bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Mindestgewicht von 40 kg in der Studie 214367 (COMET-ICE) nicht umfassend untersucht werden. Auch von weiteren Studien, z. B. COMET-TAIL mit drei Jugendlichen und einer pädiatrischen Studie (COMET-PACE), liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten für Jugendliche vor.

Ein auf klinische Pharmakologie ausgerichteter Ansatz führte zur Festlegung der Dosierung von 500 mg IV Sotrovimab sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche. Auf Grundlage

eines allometrischen Skalierungsansatzes, mit Skalierungskräften für Volumen und Clearance von 1.0 bzw. 0.75, der die Auswirkungen von altersbedingten Körpergewichtsveränderungen auf die Clearance berücksichtigt, wird erwartet, dass das empfohlene Dosierungsschema einer einzelnen 500 mg Infusionsdosis von Sotrovimab bei Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, zu vergleichbaren Serumexpositionen von Sotrovimab führt, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden (67% Expositionsüberlappung). Da die Sotrovimab-Exposition bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 40 kg bis 48 kg geringfügig über der von Erwachsenen liegt, ist auch das Risiko einer Unterdosierung bei einer Dosis von 500 mg gering.

Darüber hinaus spricht das bisher bei Erwachsenen nachgewiesene Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil, der ungedeckte Bedarf bei Jugendlichen und die klinische Pharmakologie, die eine Dosierung bei Jugendlichen unterstützt, für den Einsatz von Sotrovimab bei jugendlichen Patienten (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg).

Die vorgeschlagene Extrapolation auf Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg steht im Einklang mit der Zulassung vergleichbarer Produkte (z.B. Casirivimab/Imdevimab und Regdanvimab).

Für erwachsene und jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben, ergibt sich aus den beobachteten signifikanten und medizinisch relevanten Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** von Sotrovimab gegenüber der ZVT.

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 4-214: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die eine Coronavirus-Erkrankung-2019 (COVID-19) ohne Bedarf von Sauerstoffzufuhr aufweisen und bei denen das Risiko zum Übergang in eine schwere COVID-19 Verlaufsform besteht.	erheblicher Zusatznutzen

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[18], Molenberghs 2010[19]). 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[20]) 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[21]) 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

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] 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.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] 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, Studienregistereinträge), 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. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-246 GSK'136/VIR-7831 zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 2020 02.12.2020.

2. Larsen R. Maschinelle Beatmung und NIV. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege: Springer; 2016. p. 745-95.

3. Romero-Duarte Á; Rivera-Izquierdo M; Guerrero-Fernández de Alba I; Pérez-Contreras M; Fernández-Martínez NF; Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. BMC medicine. 2021; 19(1): 1-13.

4. Rousseau A-F; Minguet P; Colson C; Kellens I; Chaabane S; Delanaye P, et al. Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic. Annals of intensive care. 2021; 11(1): 1-9.

5. Powers III JH; Bacci ED; Leidy NK; Poon J-L; Stringer S; Memoli MJ, et al. Performance of the inFLUenza Patient-Reported Outcome (FLU-PRO) diary in patients with influenza-like illness (ILI). PLoS One. 2018; 13(3): e0194180.

6. Richard SA; Epsi NJ; Pollett S; Lindholm DA; Malloy AM; Maves R, et al., editors. Performance of the inFLUenza Patient-Reported Outcome Plus (FLU-PRO Plus) Instrument in Patients With Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infectious Diseases; 2021: Oxford University Press US.

7. RKI, Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 2021 29.03.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=68CE7360FD09D95DD6CA46968F4A087B.internet051?nn=2386228.

8. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 06.05.2022. Available from: https://www.fachinfo.de/suche/fi/023579.

9. IQWiG, Institut für Qualtiät und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.1 2022 24.01.2022. Available from: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.

10. QualityMetric, QualitiyMetric Incorporated LLC. Response Criterion for all patient-reported outcomes (PROs). 2021 15.07.2021.

11. Reilly MC; Zbrozek AS; Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 1993; 4(5): 353-65.

12. Reilly Associates. WPAI Scoring 2021 18.10.2021. Available from: http://www.reillyassociates.net/wpai_scoring.html.

13. GSK, GlaxoSmithKline. Analysis Data Reviewer's Guide (Study 214367). 2021 31.07.2021.

14. DAIDS, Division of AIDS; NIAID, National Institute of Allergy and Infections Diseases; NIH, National Institutes of Health; USDHHS, US Department of Health and Human Services. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Corrected Verison 2.1 2017 03.04.2022. Available from: https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf.

15. GSK, GlaxoSmithKline; Vir , Vir Biotechnology Inc. A randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of monoclonal antibody VIR-7831 for the early treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in outpatients (214367 Report Analysis Plan Ammendment 2). 2021 29.01.2021.

16. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Report for the VIR-7831-5001 study (Day 29 analysis): A Phase II/III randomised, multi-center, doubleblind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of monoclonal antibody VIR-7831 for the early treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in non-hospitalized patients (Clinical Study Report Amendment, VIR-7831-5001(214367)). 2021 30.09.2021.

17. ClinicalTrials.gov. VIR-7831 for the Early Treatment of COVID-19 in Outpatients (COMET-ICE) 2021 04.04.2022. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545060?term=NCT04545060&draw=2&rank=1.

18. CTPR, Clinical Trials Peruvian Registry. A RANDOMIZED, MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF MONOCLONALANTIBODY VIR-7831 FOR THE EARLY TREATMENT OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) IN NON-HOSPITALIZED PATIENTS 2021 04.04.2022. Available from: https://ins.gob.pe/ensayosclinicos/index.asp?ver=1.

19. Gupta A; Gonzalez-Rojas Y; Juarez E; Crespo Casal M; Moya J; Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. New England Journal of Medicine. 2021; 385(21): 1941-50.

20. GSK, GlaxoSmithKline; Vir, Vir Biotechnology Inc. Clinical Study Report for the VIR-7831-5001 study (Day 29 analysis): A Phase II/III randomised, multi-center, doubleblind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of monoclonal antibody VIR-7831 for the early treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in non-hospitalized patients (VIR-7831-5001(214367)). 2021 24.06.2021.

21. Subramanian S; Schnell G; di Iulio J; Gupta AK; Shapiro AE; Sarkis EH, et al. Resistance Analysis in the COMET-ICE Study: Sotrovimab Treatment in Participants With Mild-to-Moderate COVID-19 2022 02.05.2022. Available from: https://presentations.gsk.com/posters/2242/.

22. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 214367 Population Intent-to-Treat (Final_GVD_D29). 2021 27.04.2021.

23. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 214367 Population Intent-to-Treat (GVD_wk24). 2021 27.04.2021.

24. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 214367 Population Intent-to-Treat (Wk24_study_report). 2021 27.04.2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[22] 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

Tabelle 4-215: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	17.02.2022	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	VIR-7831 OR VIR7831 OR VIR 7831 OR GSK4182136 OR Xevudy OR Sotrovimab	15
2	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	1148
3	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	368
4	MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees	694
5	MeSH descriptor: [Pneumonia, Viral] explode all trees	1248
6	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
7	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	1694
8	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	707
9	(COVID* OR SARS* OR Corona* OR 2019 nCoV* OR nCoV* OR acut* respirator* syndrom* OR sarscov*):ti,ab,kw	76573
10	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	76623
11	1 AND 10	15

Tabelle 4-216: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	17.02.2022	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong 2006; Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	'vir-7831' OR vir7831 OR 'vir 7831' OR gsk4182136 OR xevudy OR sotrovimab	84
2	'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'coronavirus infection'/exp OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome'/exp OR 'virus pneumonia'/exp OR 'sars coronavirus'/exp	231.720
3	(COVID* OR SARS* OR Corona* OR 2019 nCoV* OR nCoV* OR acut* respirator* syndrom* OR sarscov*):ti,ab,kw	127.126
4	#2 OR #3	278.849

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	17.02.2022	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong 2006; Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
5	#1 AND #4	79
6	(random*):ti,ab	1.754.748
7	(double NEAR/1 blind*):ti,ab	229.571
8	(placebo*):de,ti,ab	496.107
9	#6 OR #7 OR #8	2.029.146
10	#5 AND #9	13

Tabelle 4-217: Bibliographische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	17.02.2022	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong 2006; Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	VIR-7831 OR VIR7831 OR VIR 7831 OR GSK4182136 OR Xevudy OR Sotrovimab	48
2	((("severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms])) OR ("coronavirus infections"[MeSH Terms])) OR ("pneumonia, viral"[MeSH Terms])) OR ("sars cov 2"[MeSH Terms])	163.256
3	((((((covid*[Title/Abstract]) OR (sars*[Title/Abstract])) OR (corona*[Title/Abstract])) OR (2019 nCoV*[Title/Abstract])) OR (nCoV*[Title/Abstract])) OR (acut* respirator* syndrom*[Title/Abstract])) OR (sarscov*[Title/Abstract])	711.917
4	#2 OR #3	728.082
5	#1 AND #4	48
6	("randomized controlled trial"[Publication Type]) OR (random*[Title/Abstract])	1.424.139
7	(placebo*[Title/Abstract]) OR ("placebos"[MeSH Terms])	249.759
8	#6 OR #7	1.499.231
9	#5 AND #8	9

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), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Tabelle 4-218: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	VIR-7831 OR VIR7831 OR VIR 7831 OR GSK4182136 OR Xevudy OR Sotrovimab
Treffer	18

Tabelle 4-219: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	17.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	VIR-7831 OR VIR7831 OR "VIR 7831" OR GSK4182136 OR Xevudy OR Sotrovimab
Treffer	5

Tabelle 4-220: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17.02.2022
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	VIR-7831 OR VIR7831 OR "VIR 7831" OR GSK4182136 OR Xevudy OR Sotrovimab
Treffer	16 Treffer in 13 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

Tabelle 4-221: (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche - RCT

Nr.	Titel	Journal / Datenbank	Ausschluss-grund
1	Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial	Lancet Infect Dis	E1
2	Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial	The Lancet. Infectious diseases	E1
3	A Study to Investigate the PK, Safety, and Tolerability of Sotrovimab vs Placebo Administered IV or IM in Japanese and Caucasian Participants	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04988152	E1

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

Tabelle 4-222: Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Registersuche - RCT

Nr.	Titel	Register ID	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	TURN-COVID Biobank: The Dutch Cohort Study for the Evaluation of the Use of Neutralizing Monoclonal Antibodies and Other Antiviral Agents Against SARS-CoV-2	NCT05195060	E5
2	Prevention of COVID-19 Complications in High-risk Subjects Infected by SARS-CoV-2 and Eligible for Treatment Under a Cohort ATU ('Autorisation Temporaire d'Utilisation') OR or Authorisation for Early Access (AAP). A Prospectvie Cohort	NCT04885452	E5
3	Treatment of Nosocomial COVID-19	NCT04748588	A1
4	Pharmacokinetics of Sotrovimab as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, COVIDMAB Study	NCT05135650	E1
5	UPMC OPTIMISE-C19 Trial, a COVID-19 Study	NCT04790786	E3
6	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-dose Sotrovimab in High-risk Pediatric Participants With Mild to Moderate COVID-19	NCT05124210	A1
7	A Study of Immune System Proteins in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness	NCT04634409	E2
8	AGILE (Early Phase Platform Trial for COVID-19)	NCT04746183	A1
9	ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19	NCT04501978	E1

10	Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy	NCT04381936	E2
11	Insight Into the UAE Experience With Monoclonal Antibodies (Sotrovimab)	NCT05144178	E5
12	A Safety and Tolerability Study of Sotrovimab (VIR-7831) Prophylaxis Against COVID-19 in Immunocompromised Individuals	NCT05210101	E1
13	Non-inferiority Trial on Monoclonal Antibodies in COVID-19	NCT05205759	E3
14	Sotrovimab Expanded Access Treatment Protocol	NCT05235347	A1
15	Intramuscular VIR-7831 (Sotrovimab) for Mild/Moderate COVID-19	NCT04913675	E3
16	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Second Generation VIR-7831 Material in Non-hospitalized Participants With Mild to Moderate COVID-19	NCT04779879	E3
17	A Study to Investigate the PK, Safety, and Tolerability of Sotrovimab vs Placebo Administered IV or IM in Japanese and Caucasian Participants	NCT04988152	E1
EUCTR			
18	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	2021-004035-88	A1
19	An open-label, non-comparator, multicenter study to describe the pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD; viral load) and safety following a single intravenous or intramuscular dose of sotrovim	2021-003717-18	A1
20	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients with COVID-19	2020-003278-37	E1
21	A Phase 3 randomized, multi-center, open label study to assess the efficacy, safety, and tolerability of monoclonal antibody VIR-7831 (sotrovimab) given intramuscularly versus intravenously for the	2021-000623-13	E3
22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Phase II Study to Evaluate the Safety,	2021-000724-35	E3

	Tolerability and Pharmacokinetics of a Second Generation VIR-7831 Material in Non-Hospitalized Partici		
WHO ICTRP			
23	Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO)	CTRI/2021/01/030830	E1
24	A Phase 3 randomized, multi-center, open label study to assess the efficacy, safety, and tolerability of monoclonal antibody VIR-7831 (sotrovimab) given intramuscularly versus intravenously for the treatment of mild/moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in high-risk non-hospitalized patients	EUCTR2021-000623-13-AT	E3
25	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of VIR-7831 in Non-Hospitalized Participants with Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	EUCTR2021-000724-35-DE	E3
26	Phase III clinical trial with monoclonal antibodies versus standard of care for the treatment of early-stage COVID-19	EUCTR2021-004035-88-IT	A1
27	ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19	NCT04501978	E1
28	A Study of Immune System Proteins in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness	NCT04634409	E2
29	AGILE (Early Phase Platform Trial for COVID-19)	NCT04746183	A1
30	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Second Generation VIR-7831 Material in Non-hospitalized Participants With Mild to Moderate COVID-19	NCT04779879	E3
31	UPMC OPTIMISE-C19 Trial, a COVID-19 Study	NCT04790786	A1
32	Intramuscular VIR-7831 (Sotrovimab) for Mild/Moderate COVID-19	NCT04913675	E3
33	A Study to Investigate the PK, Safety, and Tolerability of Sotrovimab vs Placebo Administered IV or IM in Japanese and Caucasian Participants	NCT04988152	E1

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 4-223 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 4-223 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 214367 (COMET-ICE)

Studientitel: Eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers VIR-7831 (Sotrovimab) für die frühe Behandlung der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) bei nicht hospitalisierten Patienten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation 214367 (COMET-ICE)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel ist die Untersuchung der Wirksamkeit von VIR-7831 versus Placebo zur Vorbeugung einer Progression einer milden/moderaten COVID-19 Weitere Ziele sind: • Die Sicherheit und Verträglichkeit von VIR-7831 versus Placebo • Untersuchung der Immunogenität von VIR-7831 • Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von VIR-7831 • Untersuchung der Wirksamkeit von VIR-7831 versus Placebo zur Vorbeugung einer Progression einer milden/moderaten COVID-19 zu einem schweren Krankheitsverlauf • Untersuchung der Wirksamkeit von VIR-7831 versus Placebo bei der Verhinderung des Fortschreitens einer respiratorischen Erkrankung • Untersuchung des Einflusses von VIR-7831 versus Placebo hinsichtlich Dauer und Schweregrad von klinischen COVID-19 Symptomen • Untersuchung der Wirksamkeit von VIR-7831 versus Placebo bei der Reduzierung der SARS-CoV-2 Viruslast • Untersuchung der Wirksamkeit von VIR-7831 versus Placebo zur Verhinderung der Mortalität Wenn der Anteil von Patienten mit progressiver COVID-19 im VIR-7831-Arm als P_A angenommen wird und der Anteil von Patienten mit progressiver COVID-19 im Placebo-Arm als P_B, ist die folgende Null- und alternative Hypothese für Überlegenheit wie folgt: H0: $P_A = P_B$ H1: $P_A \neq P_B$
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit VIR-7831, einem monoklonalen Antikörper (mAK) gegen SARS-CoV-2, zur Vorbeugung einer Progression einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation 214367 (COMET-ICE)
		milden/moderaten COVID-19 bei Hochrisikopatienten, mit einer Zwischenanalyse zur Bestimmung von Futility (Nutzlosigkeit), Wirksamkeit und Sicherheit, um die Studie ggf. frühzeitig zu beenden. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 zu VIR-7831 und Placebo randomisiert und erhielten neben der Studienmedikation eine Standardbehandlung.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1: Anpassung der Studienziele und sekundärer Endpunkte: • Ergänzung der Kriterien und Erweiterung des Beobachtungszeitraums für die COVID-19 Progression auf 29 (vorher bis 22 Tage), • Ergänzung der Auswertungen des FLU-PRO Plus mit AUC und Analysen der Zeit bis zur Symptomlinderung um neue klinische Ergebnisse für ambulante Patienten, die COVID-19 mAK erhalten, zu reflektieren. Geänderte Einschlusskriterien für: • Alter, zusätzliches Ziel ist die Aufnahme von ~15 % der Teilnehmer, die älter als 70 Jahre sind) • Risikofaktoren, Erhöhung des Grenzwertes für BMI von >30 auf >35) Geänderte Ausschlusskriterien für: • medizinische Bedingungen, Kortikosteroide (Prednison) in Höhe von ≥0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung statt 20 mg pro Tag über 2 Wochen • Zusätzlich Impfung mit SARs-CoV-2 Impfstoff vor der Randomisierung um die Hochrisikopopulation mit dem höchsten ungedeckten medizinischen Bedarf zu erweitern. Geänderte Kriterien für die Interimsanalyse: Das Kriterium für die erste Zwischenanalysen wurde von 34% auf 41% der Patienten erhöht, um die neuesten Daten zum Fortschreiten von COVID-19 und die potenzielle Wirksamkeit von mAK gegen SARS-CoV-2 zu berücksichtigen. Amendment 2: Eine Bewertung von Long-COVID-19-wurde der Expansionsphase hinzugefügt.

4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien
		• >18 Jahre, Männer und Frauen
		• Hohes Risiko für eine progressive COVID-19 aufgrund von:
		  o Diabetes (medikamentös behandelt)
		  o Adipositas (BMI>30)
		  o Chronische Nierenerkrankung (eGFR <60 nach MDRD)
		  o Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse ≥2)
		  o Chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung (Anamnese einer chronischen Bronchitis, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder einem Emphysem mit Dyspnoe bei physischer Anstrengung)
		  o Mittelschweres bis schweres Asthma (Patienten benötigen ein inhalatives Steroid zur Symptomkontrolle oder haben wiederholt orale Steroide in den letzten Jahren verordnet bekommen)
		Oder
		• Die Patienten sind ≥55 Jahre, unabhängig von Begleiterkrankungen
		• Positives SARS-CoV-2 Testergebnis (validierter Test wie RT-PCR)
		• Und Sauerstoffsättigung ≥94% bei Raumluft
		• Und haben COVID-19, definiert durch mindestens eines der folgenden Symptome: Fieber, Schüttelfrost, Husten, Halsschmerzen, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Veränderungen des Geruchs- und Geschmackssinnes, Erbrechen, Durchfall, Kurzatmigkeit bei körperlicher Anstrengung
		• Und haben höchstens seit 5 Tagen Symptome
		• Frauen im gebärfähigen Alter müssen einverstanden sein sich an die vorgegebenen Verhütungsmethoden zu halten. Die Anwendung der Verhütungsmethoden muss den lokalen Regeln für Teilnehmer an klinischen Studien entsprechen
		• Frauen dürfen nicht schwanger sein oder stillen und eine der folgenden Bedingungen muss zutreffen:
		  o Es handelt sich um eine nicht gebärfähige Frau
		ODER

		• Es handelt sich um eine gebärfähige Frau und diese verwendet ein sehr wirksames Verhütungsmittel mit einer Fehlerrate <1%, während der Behandlungsdauer und für mindestens 24 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Der Untersucher muss das Potential eines Versagens der Verhütung (z. B. durch Non-Compliance, erst gerade mit der Verhütung begonnen) einschätzen, in Abhängigkeit von der 1. Dosis der Studienmedikation • Negativer, hochempfindlicher Schwangerschaftstest (Urin oder Serum Test nach lokalen Richtlinien) für gebärfähige Frauen vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Der Untersucher ist verantwortlich für eine genaue Überprüfung der Anamnese, der Menstruationszyklen und der sexuellen Aktivität, um das Risiko eines Einschlusses einer Frau mit einer unerkannten Schwangerschaft zu minimieren • Erteilte Einverständniserklärung Ausschlusskriterien • Hospitalisierte Patienten oder nach Meinung des Behandlers wird eine Hospitalisierung des Patienten in den nächsten 24 Stunden notwendig • Symptome übereinstimmend mit einer schweren COVID-19, definiert als Kurzatmigkeit in Ruhe, oder Atemnot oder zusätzlich benötigte Sauerstoffversorgung • Patienten, die nach Einschätzung des Behandlers innerhalb der nächsten 7 Tage versterben werden • Schwer immunkompromittierte Patienten, einschließlich, Patienten mit einer Organtransplantation oder einer allogenen Stammzelltransplantation innerhalb der letzten 3 Monaten, Anamnese einer Herz- oder Lungentransplantation oder einer hochdosierten langfristigen systemischen Behandlung mit Kortikosteroide (äquivalent zu ≥20 mg Prednison pro Tag oder das systemische Äquivalent über 2 Wochen), aber nicht beschränkt auf Krebspatienten, die eine immunosuppressive Chemo- oder Immuntherapie erhalten • Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff des Studienmedikaments • Vorherige Anaphylaxie oder Überempfindlichkeit gegen monoklonale Antikörper

		• Teilnahme an einer Impfstudie innerhalb der letzten 180 Tage oder an einer Arzneimittelstudie innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Studienmedikation oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparates, je nachdem was länger ist • Teilnahme an einer Impfstudie gegen SARS-CoV-2 • Impfung innerhalb von 48 Stunden vor Studieneinschluss; eine Impfung ist auch bis zu 4 Wochen nach der Gabe der Studienmedikation nicht erlaubt • Erhalt von Rekonvaleszentenplasma von genesenen COVID-19 Patienten oder anti-SARS-CoV-2 mAKs innerhalb der letzten 3 Monaten • Patienten, die – nach Einschätzung des Behandlers – nicht fähig sind oder sich nicht an die Anforderungen des Prüfplans halten können oder wollen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	57 Untersuchungszentren in 5 Ländern: Vereinigte Staaten (45), Brasilien (6), Spanien (3), Kanada (2), Peru (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie:</u> Einmalige intravenöse (i.v.) Infusion von VIR-7831 (500 mg) <u>Vergleichstherapie:</u> Einmalige intravenöse (i.v.) Infusion von Kochsalzlösung (Placebo) mit demselben Volumen Begleitende Therapie: Alle Patienten erhielten zusätzlich zur Studienmedikation eine Standardtherapie nach Maßgabe des Arztes.
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	Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit progressiver COVID-19 bis Tag 29, definiert als: 1. Hospitalisierung für mindestens 24 Stunden als Akutbehandlung der Erkrankung ODER 2. Tod Sekundäre Endpunkte: • Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) • Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) • Auftreten von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UESI) • Häufigkeit und Titer (wenn möglich) von Serum ADA gegen VIR-7831

		• VIR-7831 PK • Anteil der Patienten mit progressiver COVID-19, definiert als Hospitalisierung >24 Stunden oder Tod bis Tag 29 • Anteil der Patienten, die bis zum Tag 29 eine Progression von COVID-19 aufweisen, definiert durch: - Besuch in einer Notaufnahme ODER - Krankenhausaufenthalt zur akuten Behandlung - Tod • Anteil der Patienten, die eine schwere und/oder kritische respiratorische COVID-19 entwickeln, manifestiert durch die Notwendigkeit für eine zusätzliche Sauerstoffversorgung an Tag 8, Tag 15, Tag 22 oder Tag 29 • Schweregrad und Dauer der klinischen COVID-19 Symptome unter Verwendung des FLU-PRO Plus Fragebogens • Reduktion der SARS-CoV-2-Viruslast: ermittelt anhand der Veränderung der nasalen SARS-CoV2-Viruslast an Tag 8 im Vergleich zu Baseline. • 29-Tage, 60-Tage und 90-Tage Mortalität jeglicher Ursache Explorative Endpunkte: • Gesamtanzahl der Beatmungstage ab Randomisierung bis zu 90 Tagen; Dauer der intensivmedizinischen Behandlung; Dauer der Hospitalisierung • Anteil der hospitalisierten Patienten aufgrund nicht-respiratorischer Komplikationen der COVID-19 (kardiale, renale, neurologische, hämatologische Ereignisse) an Tag 8, Tag 15, Tag 22 und Tag 29 • Auftreten von viralen resistenten SARS-CoV-2 Mutanten gegen den mAK • Nachweis der Viruslast in Nasensekreten und im Blut mittels qRT-PCR bis Tag 29 • Nachweise von Krankheitserregern der Atemwege in Nasalsekreten mittels PCR an Tag 1 • Untersuchung der Immunantwort und explorativer Biomarker mit Bezug zu SARS-CoV-2 und/oder VIR-7831, einschließlich genetischer, zellulärer, transkriptischer und proteomischer Parameter • Veränderungen, im Vergleich zu Baseline hinsichtlich Arbeitsproduktivität und Aktivitäts-Beeinträchtigung (WPAI-Fragebogen) sowie

		Veränderungen im Vergleich zu Baseline bzgl. gesundheitsbezogener Lebensqualität, gemessen mit dem SF-12 Hybrid-Fragebogen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Ergänzung der Endpunkte mit:</u> Anhaltendes Ansprechen in Bezug auf die klinischen COVID-19 Symptome auf der Grundlage des angepassten FLU-PRO Plus Fragebogens. <u>Änderung der statistischen Methodik:</u> Aufgrund der zunehmenden Bedeutung des Geschlechts als prognostischer Faktor für Fortschreiten der COVID-19, wurde von einem CMH-Test auf ein log-binomiales Modell, das Alter, Dauer der Symptome, Region und Geschlecht als Kovariablen gewechselt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie verwendet ein sequentielles Gruppendesign mit 2 Interimsanalysen, um sowohl einen Mangel an Wirksamkeit (Futility (Nutzlosigkeit)), als auch besonders gute Wirksamkeit zu untersuchen. Eine Lan-DeMets alpha-spending Funktion zur Kontrolle des Typ I Fehlers wird verwendet, mittels einer analogen Pocock Regel für Futility (Nutzlosigkeit) und einer analogen Hwang-Shih-DeCani ($\gamma = 1$) Regel für Wirksamkeit. Die angestrebte Fallzahl ist 680 Patienten pro Arm, aber diese Anzahl ist variabel, in Abhängigkeit von den begleitenden Daten-Reviews. Veränderungen der Fallzahl-Annahmen werden mittels einer geplanten Neuschätzung der Fallzahlen zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse angepasst; Details werden in der IDMC Charta und im Analyseplan beschrieben. Etwa 1360 (680 pro Arm) Patienten werden der Studienbehandlung randomisiert zugeteilt. Eine Gesamt-Fallzahl von 1360 ergibt eine etwa 90%ige Power, um eine 37.5%ige relative Wirksamkeit bei der Reduzierung der Progression von COVID-19 bis zu Tag 29 zu erzielen, bei einem zweiseitigen 5% Signifikanz-Niveau bei geschätzten COVID-19 Progressionsraten von 16% im Placebo-Arm und 10% im VIR-7831 Arm. Die minimale detektierbare Wirksamkeit bei diesem Design bei der finalen Wirksamkeitsanalyse beträgt etwa 25%, wenn die Rate der Krankheitsprogression 16% im Placebo-Arm beträgt. Im Falle einer geplanten neuen Fallzahlschätzung kann die Fallzahl auf bis zu maximal 2240 (1120 pro Arm) Patienten erhöht werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden zwei Interimsanalysen geplant, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Studienmedikation frühzeitig beurteilen zu können. Sicherheits-Stopp-Regeln wurden für das IDMC erstellt, um die Studie vorzeitig zu beenden, falls bei einer der geplanten Interimsanalysen bereits eine entsprechend hohe oder

		niedrige Wirksamkeit oder ein entsprechend hohes Sicherheitsrisiko vorliegt. Details zum Zeitpunkt der Analysen und der Stopp-Kriterien werden in der IDMC Charta beschrieben. Zwei Interimsanalysen zur Einschätzung der Wirksamkeit und Futility (Nutzlosigkeit) sind geplant, wenn etwa 41% und 64% der benötigten Patienten den Tag 29 erreicht haben. Die Analyse des primären Endpunkts im Rahmen der Interims-Analyse ist dieselbe wie für den primären Endpunkt im Rahmen der finalen Analyse. Sequentielle Gruppen-Techniken werden verwendet, um die Stopp-Grenzen anzupassen, um die tatsächliche Patientenanzahl mit verfügbaren Daten für den primären Endpunkt zum Zeitpunkt beider Interims-Analysen widerzuspiegeln. Die vollständigen Entscheidungskriterien für die Futility (Nutzlosigkeit) aufgrund mangelnder Wirksamkeit zusammen mit zusätzlichen Informationen, die das IDMC erhält, werden in der IDMC Charta definiert und ergänzende Dokumente sowie der Analyseplan werden dem IDMC zur Verfügung gestellt. Das Joint Safety Review Team (JSRT) bestehend aus Mitgliedern von VIR und GSK wird die verblindeten Sicherheitsdaten regelmäßig während der Studiendauer überprüfen und feststellen, ob es Sicherheitsbedenken auf Grundlage der verblindeten Daten gibt, die dem IDMC mitgeteilt werden müssen. Wenn alle Patienten die finale Nachbeobachtung zu Woche 24 wahrgenommen haben, wird eine finale Sicherheitsanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Alle Patienten werden mittels interactive web response system (IWRS) im Verhältnis 1:1 zentral randomisiert. Die Untersucher bleiben während der gesamten Studie hinsichtlich der zugeteilten Intervention (Behandlungsgruppe) verblindet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird nach Dauer der Symptome (≤3 Tage vs. 4-5 Tage), Alter (≤70 vs. >70 Jahre) und, nur für die Expansionsphase, Region (Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien, Rest der Welt) stratifiziert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war.	Alle Patienten werden mittels IWRS im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Untersucher bleiben während der gesamten Studie hinsichtlich der zugeteilten Intervention verblindet. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, ist der Studienapotheker für Rekonstitution und Abgabe aller Studienmedikamente verantwortlich und stellt sicher, dass es nach Randomisierung keine zeitlichen Unterschiede hinsichtlich der Abgabe gibt.

10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4a) erfüllen, können in die Studie aufgenommen werden. Diese werden mittels IWRS doppelblind im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde zentral mittels IWRS durchgeführt. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem Patienten zugeteilt. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet b) Behandler waren verblindet c) Auswertende Personen (bis auf das IDMC) waren verblindet Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, ist der Studienapotheker verantwortlich für Rekonstitution und Abgabe aller Studienmedikamente und wird Anstrengungen unternehmen, um sicher zu stellen, dass es keine zeitlichen Unterschiede nach Randomisierung hinsichtlich der Abgabe gibt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt ist der Anteil der Patienten, mit Progression der COVID-19, definiert durch Hospitalisierung >24 Stunden für die Akutbehandlung oder der Tod bis zum Tag 29. Mit Hilfe eines log-binomialen Regressionsmodells, das für die Dauer der Symptome (≤3 Tage vs. 4-5 Tage), das Alter (≤70 vs. >70 Jahre), die Region (Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und ROW) und das Geschlecht (männlich, weiblich), wird auf Überlegenheit von VIR-7831 versus Placebo unter Verwendung des adjustierten Signifikanzniveaus getestet. Zu jeder Interims- und der finalen Analyse, werden entsprechende KIs, basierend auf den adjustierten Signifikanzniveaus zur Verfügung gestellt. Sekundäre Endpunkte Sicherheit: Bezüglich der Sicherheitsdaten gibt es keine formale Hypothese. Das Auftreten von UEs, SUEs, and UESIs, einschließlich Laboruntersuchungen, Vitalzeichen und EKGs wird präsentiert in Form von Listen, Häufigkeiten, zusammenfassenden Statistiken, Graphen und statistischen Analysen, wenn angezeigt. Die binären sekundären Endpunkte: • Patienten mit COVID-19 Progression an Tag 8, Tag 15, oder Tag 22

		• Patienten, die schwere oder kritische respiratorische COVID-19 Symptome an Tag 8, Tag 15, Tag 22 oder Tag 29 entwickeln • Mortalität jeglicher Ursache an Tag 29, Tag 60 und Tag 90 werden, wie für den primären Endpunkt beschrieben, analysiert. Die folgenden sekundären Endpunkte werden als kontinuierliche Endpunkte analysiert: • Schweregrad und Dauer der durch die Patienten berichteten Symptome von COVID-19 mittels FLU-PRO Plus Fragebogen • Reduzierung der der SARS-COV-2 Viruslast mittels qRT-PCR Der FLU-PRO Plus (AUC) wird mittels Kovarianzanalyse ausgewertet, adjustiert für Baselinewert, Altersgruppe, Zeitpunkt des Einsetzens der Symptome, Geschlecht und Region bei jedem Besuch. Die SARS-CoV-2-Viruslast wird anhand eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) analysiert, das für den Ausgangswert, den Ausgangswert nach Besuch, die Altersgruppe, die Zeit bis zum Auftreten der Symptome, Geschlecht und Region adjustiert ist. Die folgenden sekundären Endpunkte werden als 'Zeit-bis-zum-Ereignis' Endpunkte ausgewertet: • anhaltende (≥48 Stunden) Symptomlinderung, gemessen mit dem angepassten FLU-PRO Plus • Mortalität jeglicher Ursache 'Zeit-bis-zum-Ereignis' Endpunkte werden analysiert mittels non-parametrischer Überlebens-Analyse-Methoden, unter Verwendung von Kaplan-Meier-Methoden für zusammenfassende Daten und werden mittels Log-Rank Test ausgewertet. Für Intervall-zensierte Daten, werden geschätzte Versagens- und Überlebens-Wahrscheinlichkeit Plots erstellt, zusammen mit dem generalisierten Log-Rank Test zum Vergleich der Überlebens Verteilung zwischen den beiden Behandlungen mittels Finkelstein's Gewichtungen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen-Analysen hinsichtlich der Dauer der Symptome (≤3 Tage vs. 4-5 Tage), des Alters (≤70 vs. >70 Jahre), des Geschlechts und der Region werden analog zu den primären Auswertungen analysiert und präsentiert. Zusätzlich werden Forest Plots der relativen Risiko Ratios und der korrespondierenden 95% KIs zur Verfügung gestellt. Wenn die Patientenanzahl pro Kategorie unzureichend ist, um diese Analysen

		durchzuführen, können die Kategorien kombiniert werden oder die Analysen werden nicht durchgeführt. Zusätzliche Subgruppen-Analysen sind möglich.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**VIR-7831 (Sotrovimab) + SoC:** a) N=528 b) N=523 c) N=528 **Kontrollgruppe (Placebo) + SoC:** a) N=529 b) N=526 c) N=529
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**VIR-7831 (Sotrovimab) + SoC:** Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=30 Gründe für die Beendigung der Studie: • Unerwünschtes Ereignis n=0 • Lost to Follow-up n=10 • Entscheidung Arzt n=3 • Patientenwunsch n=17 **Kontrollgruppe (Placebo) + SoC:** Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=36 Gründe für die Beendigung der Studie: • Unerwünschtes Ereignis n=1 • Lost to Follow-up n=13 • Entscheidung Arzt n=0 • Patientenwunsch n=22
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 27.08.2020 (erster Patient erste Visite) Tag 29 Auswertung: 08.04.2021 (Zeitpunkt an dem alle Patienten die Tag 29 Visite der Studie erreicht haben) Datum des Studienberichts (Amendment 1) für die Tag 29 Auswertung: 30.09.2020 Ende der Studie: 02.09.2021 (letzter Patient letzte Visite)

		Datum des finalen Studienberichts: 25.04.2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Der Einschluss von Patienten in die COMET-ICE-Studie wurde aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und Erreichen des primären Studienziels vom IDMC im Rahmen der ersten vorab geplanten Interimsanalyse gestoppt. Die zweite geplante Interimsanalyse würde nicht mehr durchgeführt. Die primäre, vorab geplante Tag 29 Auswertung wurde durchgeführt sobald für alle randomisierten Patienten die Daten der Tag 29 Visite vorlagen. Die Finale Auswertung wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben, das reguläre Studienende nach 24 Wochen erreicht hatten.
a: nach CONSORT 2010.		

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

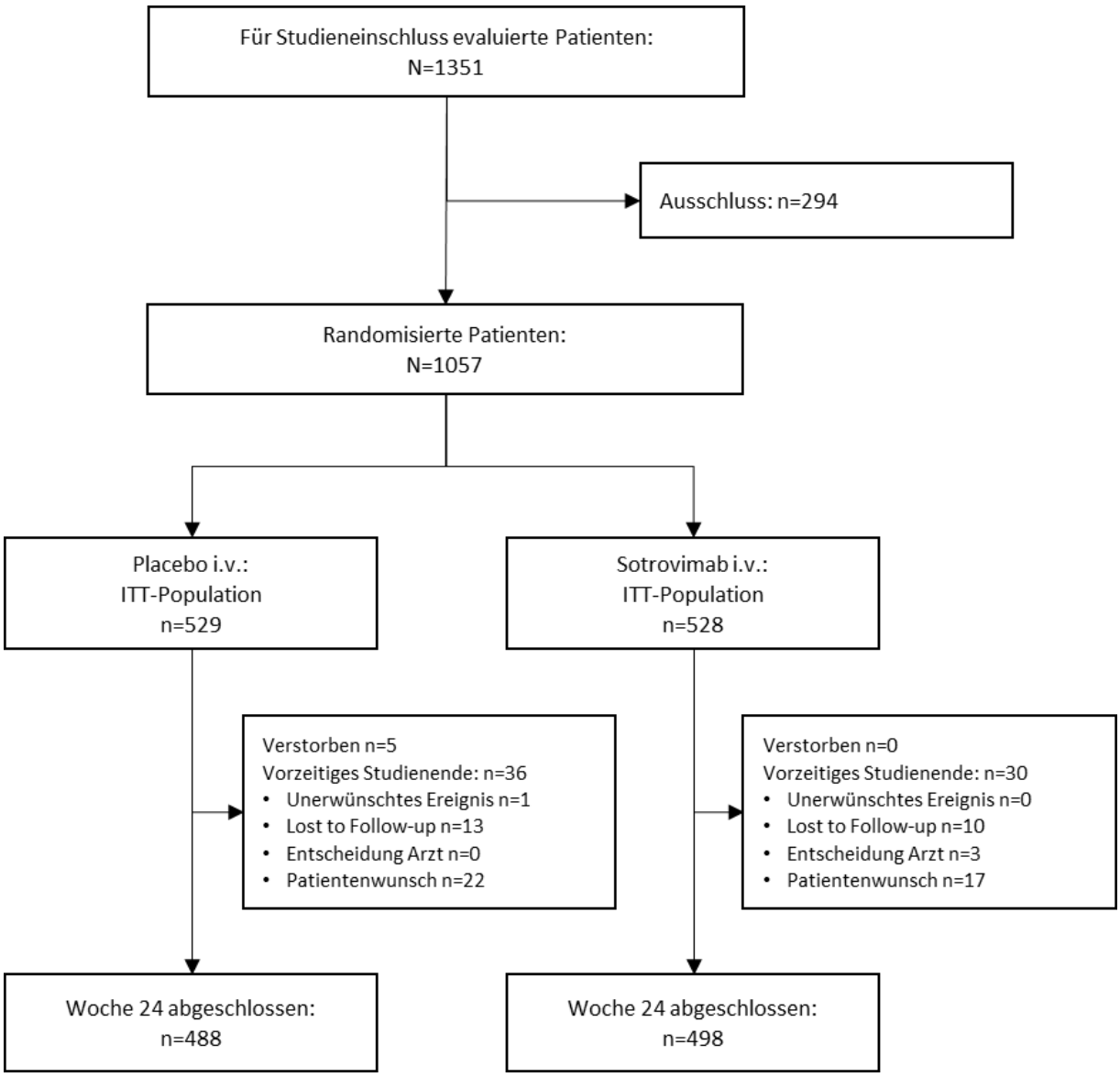

Abbildung 4-32: Flow-Chart Patientenfluss der Studie 214367 (COMET-ICE)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-224 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 214367 (COMET-ICE)

Studie: 214367 (COMET-ICE)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Clinical Study Report for the VIR-7831-5001 study (Day 29 analysis): A Phase II/III randomised, multi-center, doubleblind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of monoclonal antibody VIR-7831 for the early treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in non-hospitalized patients.	A

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 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Phase-II/III-Studie.
A

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde eine geplante Interimsanalyse durchgeführt. Dabei sind folgende Punkte beachtet worden:

- Die Methodik wurde exakt beschrieben.

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, wurden adjustiert.

Daher resultieren aus der Interimsanalyse keine sonstigen, endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
Darüber hinaus existieren auch keine weiteren endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, es erfolgte eine Verdeckung der Gruppenzuteilung, Patienten und behandelnden Personen waren verblindet. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingeschätzt.
A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
   A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Mortalität wurde als Sicherheitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunktes Mortalität ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu COVID-19 Progression

- COVID-19 Progression
- Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu COVID-19 Progression wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunktes COVID-19 Progression ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunktes Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Endpunkte zu Hospitalisierung

- Hospitalisierung
- Dauer (Tage) auf der Intensivstation
- Dauer (Tage) am Beatmungsgerät

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu Hospitalisierung wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse der Endpunkte zu Hospitalisierung ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu SARS-CoV-2 Viruslast

- Nasale SARS-CoV-2 Viruslast
- Zeit bis zum negativen nasalen SARS-CoV-2 PCR-Test

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu SARS-CoV-2 Viruslast wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunktes SARS-CoV-2 Viruslast ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu FLU-PRO Plus

- Veränderung der COVID-19 bedingten Symptome
- Zeit bis zur anhaltenden Symptomlinderung
- FLU-PRO Plus Responder
- Zeit bis zum Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Aufgrund der Rücklaufquote <70% ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nur für Analysen erfüllt, die auf der individuellen Erfüllung eines Responsekriteriums basieren, da für diese Analysen fehlende Werte als nicht Response gewertet werden und somit alle Patienten in die Analysen einbezogen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu FLU-PRO Plus wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analyse

erfolgte auf Basis der ITT-Population. Aufgrund der Rücklaufquote <70% ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und damit ein niedriges Verzerrungspotential nur für Analysen erfüllt, die auf der individuellen Erfüllung eines Responsekriteriums basieren, da für diese Analysen fehlende Werte als nicht Response gewertet werden und somit alle Patienten in die Analysen einbezogen werden. Für diese Analysen des FLU-PRO Plus ergibt sich daher kein Hinweis auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu SF-12

- Veränderung des SF-12
- SF-12 Responder
- Zeit bis zum Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Aufgrund der Rücklaufquote <70% ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nur für Analysen erfüllt, die auf der individuellen Erfüllung eines Responsekriteriums basieren, da für diese Analysen fehlende Werte als nicht Response gewertet werden und somit alle Patienten in die Analysen einbezogen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu SF-12 Hybrid wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Aufgrund der Rücklaufquote <70% ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und damit ein

niedriges Verzerrungspotential nur für Analysen erfüllt, die auf der individuellen Erfüllung eines Responsekriteriums basieren, da für diese Analysen fehlende Werte als nicht Response gewertet werden und somit alle Patienten in die Analysen einbezogen werden. Für diese Analysen des SF-12 Hybrid ergibt sich daher kein Hinweis auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkte WPAI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Aufgrund der Rücklaufquote <70% ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nur für Analysen nicht erfüllt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu WPAI wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Aufgrund der Rücklaufquote <70% ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht erfüllt.

Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen

- Unerwünschte Ereignisse / Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Schwere unerwünschte Ereignisse mit DAIDS Grad ≥3
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 214367 (COMET-ICE) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu SF-12 Hybrid wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Für die Analysen der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
- *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
- *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Tabellen und Abbildungen

Der Anhang 4-G befindet sich in einem separaten Dokument.