

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung
bei Erwachsenen und Jugendlichen
(ab 12 Jahren und mit mindestens 40 kg Körpergewicht)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	30
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	53
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	67
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	68
4.3.1.3.1.1 Morbidität: Symptomspezifische Wirksamkeit – RCT.....	71
4.3.1.3.1.2 Aufenthalt in der Notaufnahme – RCT.....	82

4.3.1.3.1.3	Sicherheit – RCT	84
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	98
4.3.1.3.2.1	Symptomspezifische Wirksamkeit – RCT	114
4.3.1.3.2.2	Aufenthalt in der Notaufnahme – RCT	120
4.3.1.3.2.3	Sicherheit – RCT	121
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	127
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	128
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	128
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	128
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	128
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	129
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	129
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	132
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	132
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	132
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	133
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	134
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	136
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	137
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	138
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	138
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	139
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	148
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	148
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	148
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	148
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	149
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	149
4.6	Referenzliste.....	150
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		154

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	156
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	158
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	160
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	178
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	189

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	13
Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene (VO-Population).....	16
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	26
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab	37
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der VO-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-13: Beispiele für Erkrankungen bzw. Therapien, die gemäß RKI einen Risikofaktor für ein unzureichendes Ansprechen auf aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2 bedeuten können (zusammenfassende Darstellung)	64
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-16: Operationalisierung von symptomsspezifische Wirksamkeit	71
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomsspezifische Wirksamkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)	73
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Zeit bis zu COVID-19 bis Tag 183 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)	74

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)	76
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Zeit bis zu COVID-19 bis Tag 366 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)	76
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)	78
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit COVID-19-spezifischen Symptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population).....	78
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Aufenthalt in der Notaufnahme.....	83
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Aufenthalt in der Notaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufhalten in der Notaufnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)	84
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Sicherheit	85
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-29: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population).....	87
Tabelle 4-30: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)	89
Tabelle 4-31: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ der Patient:innen mit Ereignis pro Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)	90
Tabelle 4-32: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 5% der Patient:innen mit Ereignis pro Behandlungsarm bzw. mindestens 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ der Patient:innen mit Ereignis pro Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)	97
Tabelle 4-33: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 5% der Patient:innen mit Ereignis pro Behandlungsarm bzw. mindestens 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ der Patient:innen mit Ereignis pro Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population).....	98
Tabelle 4-34 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie PROVENT (VO-Population) - I.....	100
Tabelle 4-35 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie PROVENT (VO-Population) - II.....	106
Tabelle 4-36: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	111
Tabelle 4-37: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur symptom-spezifischen Wirksamkeit der Studie PROVENT (VO-Population) - I.....	114

Tabelle 4-38: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur symptomsspezifischen Wirksamkeit der Studie PROVENT (VO-Population) - II	117
Tabelle 4-39: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie PROVENT (VO-Population) - I	121
Tabelle 4-40: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie PROVENT (VO-Population) - II	123
Tabelle 4-41: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)	126
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	129
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	129
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	130
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	130
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	131
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	133
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	133
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	134
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	134
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	136
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	137
Tabelle 4-53: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie PROVENT (VO-Population)	142
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	148
Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROVENT	179
Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROVENT	190

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.....	53
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis COVID-19 bis Tag 183 (VO-Population) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.....	75
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis COVID-19 bis Tag 366 (VO-Population) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.....	77
Abbildung 4: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie PROVENT	188

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMI	Body Mass Index
CD	Cluster of Differentiation
Cilga	Cilgavimab
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
COVID-19-Vorsorgeverordnung	Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19
CSP	Klinisches Studienprotokoll
CSR	Klinischer Studienbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set
FPAS	Full Pre-Exposure Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Hazard Ratio
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IMP	Investigational Medicinal Product
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
JAK	Januskinase
KI (CI)	Konfidenzintervall (confidence interval)
mAb	Monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MERS	Mittlerer Osten respiratorisches Syndrom (Middle East Respiratory Syndrome)
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NB	Nicht berechenbar
NCT	U.S. National Clinical Trial Number
n.d.	Nicht durchgeführt
OR	Odds Ratio
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q1 bzw. Q3	1. bzw. 3. Quartil
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert-Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
RR	Relatives Risiko
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus Type 2
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SpO ₂	Sauerstoffsättigung des Blutes
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
Tixa	Tixagevimab
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
VO-Population	Population gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD[®], Entwicklungsname AZD7442) zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die den Kriterien der Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) entsprechen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „beobachtendes Abwarten“.

EVUSHELD[®] besteht aus den beiden Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2)-spezifischen monoklonalen Antikörpern (monoclonal antibody, mAb) mit besonders langer Wirkdauer Tixagevimab (AZD8895) und Cilgavimab (AZD1061). Die zu bewertende Intervention (Präexpositionsprophylaxe) wird in der zugelassenen Wirkstärke (einmalig 300 mg [je 150 mg der mAb Tixagevimab (AZD8895) und Cilgavimab (AZD1061)] an Tag 1) verabreicht. Tixagevimab und Cilgavimab werden als zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre (i. m.) Injektionen an verschiedenen Injektionsstellen angewendet, vorzugsweise je eine Injektion in jeden Gesäßmuskel.

Die Bewertung der Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab erfolgt im Vergleich zur vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ausgewiesenen zVT „beobachtendes Abwarten“ anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) herangezogen.

Im vorliegenden Dossier wird innerhalb des Full Pre-exposure Analysis Set (FPAS: alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Prüfintervention [Investigational Medicinal Product, IMP] ausgenommen Patient:innen mit bestätigter Coronavirus [CoV]-Erkrankung-2019 [COVID-19] zu Baseline) die Population gemäß der am 08.04.2023 in Kraft getretenen COVID-19-Vorsorgeverordnung (VO-Population) dargestellt.

Datenquellen

Zur Identifizierung der für die Nutzenbewertung geeigneten RCT wurde neben der Suche in den internen Informationssystemen eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials-Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt.

Als Datenquellen dienen, sofern verfügbar, Studienberichte inklusive Appendizes der relevanten Studien. Datenquellen für Studien, die ausschließlich über die bibliografische Literaturrecherche oder die systematische Studienregistersuche identifiziert wurden, sind Publikationen und Registerinträge. Für schon identifizierte Studien wurden außerdem Datenquellen auf den Internetseiten des G-BA, der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) und des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) gesucht.

Mittels der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie **PROVENT** identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in dem vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab gemäß der Fragestellung sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Population	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht	Patient:innen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion Kinder <12 Jahre oder mit einem Gewicht <40 kg	A1 andere Population
Intervention	Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab gemäß Fachinformation ^a : Einmalig 300 mg an Tag 1 (angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab)	Andere Dosierungen der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab oder andere Kombinations- oder Monotherapien	A2 andere Intervention
Vergleichs-therapie	Beobachtendes Abwarten	Andere Kombinations- oder Monotherapien	A3 andere Vergleichstherapie

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2) zur Bewertung der: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mortalität</i> • <i>Morbidität</i> • <i>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> • <i>Sicherheit</i> 	Kein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt	A4 andere Endpunkte
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht randomisierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien), Phase-I-/Pharmakokinetik-Studien	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	A6 andere Studiendauer
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts) Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^b	A7 anderer Publikationstyp
Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	A8 keine Ergebnisse
<p>a: Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossene Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der Studie im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienbericht, Protokoll und dem statistischen Analyseplan (SAP).

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung herangezogenen Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.1.

Die eingeschlossene Studie wird mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben, und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Nutzenbewertung wird die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie PROVENT herangezogen. In die Studie wurden Patient:innen mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen oder mit einem erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183. Die Beobachtungsdauer betrug 457 Tage. Im vorliegenden Dossier wird die bewertungsrelevante VO-Population dargestellt. Die VO-Population beinhaltet Patient:innen aus dem FPAS, bei denen zu Studienbeginn eine Immunschwäche bzw. ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende COVID-19-Impfantwort infolge einer immunsuppressiven Erkrankung und/oder Therapie vorlag. Zudem umfasst die VO-Population Patient:innen mit einer Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfungen und gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf. Insgesamt umfasst die VO-Population in der PROVENT-Studie 519 Patient:innen (346 im Tixagevimab/Cilgavimab-Arm und 173 im zVT-Arm).

Die Präexposition prophylaxe erfolgte mit 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab oder Placebo an Tag 1 der Studie. Die VO-Population der Studie PROVENT entspricht in ihren demografischen Baseline-Charakteristika den Patient:innen mit Risikofaktoren für eine unzureichende Immunantwort nach SARS-CoV-2-Impfung oder mit einer Kontraindikation gegen die Impfung bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf in Deutschland. Die Patient:innen wurden zulassungskonform behandelt, und die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, ist die Studie PROVENT für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen geeignet, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis eingestuft werden kann.

In die Studie PROVENT wurden Patient:innen ab 18 Jahre eingeschlossen, die Zulassung im Anwendungsgebiet ist für Patient:innen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erfolgt. Die EMA hat in diesem Zusammenhang für Tixagevimab/Cilgavimab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt. Grundlage der Entscheidung sind die Ergebnisse von Populations-Pharmakokinetik-Modellen und Simulationen, die beim empfohlenen Dosierungsschema vergleichbare Serumexpositionen von Tixagevimab und Cilgavimab bei Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erwarten lassen, wie sie bei Erwachsenen eines ähnlichen Gewichts beobachtet werden. Da davon ausgegangen werden kann, dass sich weder der Wirkmechanismus noch die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Tixagevimab/Cilgavimab zwischen Erwachsenen und Jugendlichen unterscheiden, kann die vorliegende Evidenz zu erwachsenen Patient:innen aus der Studie PROVENT auf Patient:innen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg übertragen werden. Aufgrund der sehr großen

Sicherheitsmarge, die sich aus den Phase1-Studien ergibt, in denen etwa das 12-fache der zugelassenen Dosis verabreicht wurde, ist die Sicherheit von Tixagevimab/Cilgavimab auch bei der zu erwartenden geringfügig höheren Exposition bei Jugendlichen gewährleistet. Auch der Pathomechanismus und das zu verhindernde Krankheitsbild ist zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Die vorgelegten Analysen zum finalen Datenschnitt vom 22.02.2023 berichten die Ergebnisse zur Wirksamkeit zu Tag 183 und Tag 366 sowie die Ergebnisse zur Sicherheit bis Tag 457. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wird für jeden Endpunkt mit statistisch signifikantem Ergebnis basierend auf der VO-Population der randomisierten, verblindeten Studie PROVENT in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene (VO-Population)

Endpunkt	Tixa/Cilga vs. Placebo n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
<i>Auftreten von COVID-19</i>		
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183	3/346 (0,9) vs. 8/173 (4,6) RR: 0,17 [0,05; 0,66]; 0,010	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366	22/346 (6,4) vs. 19/173 (11,0) RR: 0,54 [0,29; 0,99]; 0,047	
<i>COVID-19-spezifische Symptome^a</i>		
Kurzatmigkeit	4/24 (16,7) vs. 9/17 (52,9) RR: 0,07 [0,02; 0,29]; <0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schüttelfrost	4/24 (16,7) vs. 7/17 (41,2) RR: 0,07 [0,02; 0,34]; <0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Husten	8/24 (33,3) vs. 9/17 (52,9) RR: 0,26 [0,07; 0,93]; 0,038	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Muskelschmerzen	4/24 (16,7) vs. 8/17 (47,1) RR: 0,08 [0,02; 0,37]; 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Körperliche Schmerzen	5/24 (20,8) vs. 7/17 (41,2) RR: 0,15 [0,03; 0,84]; 0,031	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Kopfschmerzen	5/24 (20,8) vs. 9/17 (52,9) RR: 0,12 [0,03; 0,46]; 0,002	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Halsschmerzen	4/24 (16,7) vs. 7/17 (41,2) RR: 0,10 [0,01; 0,75]; 0,025	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Tixa/Cilga vs. Placebo n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verstopfte Nase	4/24 (16,7) vs. 7/17 (41,2) RR: 0,09 [0,02; 0,42]; 0,003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit		
Zu den Gesamtraten von UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Tod führen (Mortalität) lag in keiner der Kategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Tabelle 4-29)		Kein Zusatznutzen belegt
UE nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	110/346 (31,8) vs. 39/173 (22,5) RR: 1,41 [1,03; 1,94]; 0,033	Kein Zusatznutzen belegt
a: Die Raten beziehen sich auf alle Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Mortalität

Informationen zur Mortalität waren kein eigenständiger Wirksamkeits-Endpunkt der Studie und wurden aus den Sicherheitsdaten extrahiert.

Morbidität

Der individuelle Verlauf der COVID-19-Erkrankung ist von unterschiedlichen Faktoren, wie beispielsweise dem Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, der individuellen Immunität gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion oder der allgemeinen Funktionalität des Immunsystems abhängig. Bei Fortschreiten der Erkrankung, kann sich ein schwerer Krankheitsverlauf mit schwerwiegender Symptomatik und einem hohen Risiko für Komplikationen entwickeln. Die Patient:innen erleiden häufig eine ausgeprägte Lungenentzündung, die mit der Zerstörung des Lungengewebes und einer entsprechenden Vernarbung der Lunge einhergeht. Dabei kommt es zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung des Körpers und schwerer Atemnot. Im Kontext kritischer Verläufe kann es zu einem akuten Lungenversagen, Lungenembolien, einer Sepsis oder einem Multiorganversagen kommen.

Zwar steht mittlerweile eine Reihe an Wirkstoffen zur Therapie einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion in den unterschiedlichen Stadien der Erkrankung zur Verfügung, die Prävention eines schweren Verlaufs ist jedoch der reaktiven Therapie eines solchen immer vorzuziehen. Das ist auch das Ziel im vorliegenden Anwendungsgebiet, weil dies in der Regel mit einer deutlich geringeren Belastung für die Patient:innen einhergeht. Außerdem gestaltet sich die Therapie eines schweren Verlaufs vor dem Hintergrund einer oder mehrerer Grunderkrankungen, eines dysfunktionalen Immunsystems und einer ggf. umfassenden Komedikation schwieriger und/oder verläuft seltener erfolgreich als bei ansonsten Gesunden.

Daher ist es insbesondere für immungeschwächte Patient:innen, die ein erhöhtes Risiko für ein serologisches Impfversagen besitzen, sowie für Patient:innen mit einer Kontraindikation gegen

SARS-CoV-2-Impfstoffe und gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf relevant, eine COVID-19-Erkrankung zu vermeiden und so einem potenziell schweren Verlauf vorbeugen zu können.

Auftreten von COVID-19

Das Ziel der COVID-19-Präexpositionsprophylaxe ist das Verhindern des Auftretens einer COVID-19-Erkrankung. Dies ist besonders für die vulnerablen Patient:innen bedeutsam, die infolge einer immunsuppressiven Erkrankung und/oder Therapie durch COVID-19-Impfungen möglicherweise keine ausreichende Immunität bzw. Schutz gegen SARS-CoV-2 aufbauen können und dadurch ein deutlich höheres Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf besitzen.

Um den Endpunkt Auftreten von COVID-19 in der Studie PROVENT zu erreichen, musste eine für COVID-19 typische Symptomatik (z. B. Fieber, Kurzatmigkeit, Schwierigkeiten beim Atmen, Schüttelfrost, Husten) sowie ein positiver Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)-Test auf SARS-CoV-2 vorliegen.

Für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183** zeigte sich in der VO-Population der Studie PROVENT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mit einer Reduktion des Risikos um 83% zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zVT (Relatives Risiko [RR] [95%-Konfidenzintervall [KI]]: 0,17 [0,05; 0,66]; p=0,010). Dabei kam es bei 0,9% der Patient:innen in der Tixagevimab/Cilgavimab-Gruppe und bei 4,6% der Patient:innen in der Placebo-Gruppe zu einer Erkrankung an COVID-19. Eine Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab kann demnach das Risiko der Patient:innen der VO-Population für eine COVID-19-Erkrankung um mehr als 80% reduzieren. Diese Patient:innen sind in der Folge deutlich seltener dem Risiko eines schweren Verlaufs ausgesetzt.

Hinsichtlich des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366** zeigte sich in der VO-Population der Studie PROVENT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mit einer Risikoreduktion von 46% zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zVT (RR [95%-KI]: 0,54 [0,29; 0,99]; p=0,047) und zeigt damit konsistent den patientenrelevanten Vorteil durch die Präexpositionsprophylaxe.

Die Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab bezüglich des **Endpunkts Anteil an Patient:innen mit COVID-19** stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung

Die Operationalisierung des Endpunkts Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung in der Studie PROVENT setzt das Vorhandensein eines für schwere COVID-19-Verläufe typischen klinischen Bildes (Pneumonie und/oder Hypoxämie und/oder ein Score von mindestens 5 auf der klinischen Progressionsskala der

Weltgesundheitsorganisation [World Health Organization, WHO]) (siehe Tabelle 4-16) sowie einen positiven RT-PCR-Test auf SARS-CoV-2 zum Erreichen des Endpunkts voraus.

Im Rahmen des Endpunktes **Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung** traten in der VO-Population keine Ereignisse auf, folglich zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Anteil an Patient:innen mit COVID-19-spezifischen Symptomen bis Tag 28 nach bestätigter COVID-19-Erkrankung

Im Rahmen des Endpunkts wurden über einen Zeitraum von 28 Tagen die Symptome von Patient:innen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19-typischer Symptomatik abgefragt. Dabei zeigten sich für die Symptome **Kurzatmigkeit** (RR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,29]; p-Wert: <0,001), **Schüttelfrost** (RR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,34]; p-Wert: <0,001), **Husten** (RR [95%-KI]: 0,26 [0,07; 0,93]; p-Wert: 0,038), **Muskelschmerzen** (RR [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,37]; p-Wert: <0,001), **körperliche Schmerzen** (RR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,84]; p-Wert: 0,031), **Kopfschmerzen** (RR [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,46]; p-Wert: 0,002), **Halsschmerzen** (RR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,75]; p-Wert: 0,025) sowie **verstopfte Nase** (RR [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,42]; p-Wert: 0,003) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab.

Für die Symptome Husten und körperliche Schmerzen ergibt sich basierend auf den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 6.1 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Die Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab bezüglich des Auftretens insbesondere der **Symptome Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen** sowie **verstopfte Nase** stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Für diese Endpunkte ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme

Im Rahmen des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme** zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

Neben der Wirksamkeit stellt die Sicherheit der Anwendung eines Arzneimittels einen elementaren Bestandteil des patientenrelevanten Nutzens eines Arzneimittels dar. Dabei muss berücksichtigt werden, dass das vorliegende Anwendungsgebiet und die PROVENT-Studie auch Patient:innen umfasst, die schwere Vorerkrankungen haben. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgt dabei nach internationalen Standards (Good Clinical Practice; International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Für keinen der Endpunkte zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) (**Gesamtrate UE** (RR [95%-KI]: 1,08 [0,96; 1,22]; p-Wert: 0,209), **Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)** (RR [95%-KI]: 1,13 [0,99; 1,30]; p-Wert: 0,065), **Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)** (RR [95%-KI]: 0,97 [0,57; 1,67]; p-Wert: 0,918), **Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)** (RR [95%-KI]: 1,14 [0,63; 2,08]; p-Wert: 0,663), **Gesamtrate schwerer UE** (RR [95%-KI]: 1,05 [0,64; 1,73]; p-Wert: 0,848), **Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)** (RR [95%-KI]: 1,36 [0,76; 2,44]; p-Wert: 0,306), **Gesamtrate nicht-schwerer UE** (RR [95%-KI]: 1,11 [0,97; 1,26]; p-Wert: 0,118), **Abbrüche der Studie aufgrund UE** (RR [95%-KI]: 0,50 [0,01; 25,16]; p-Wert: 0,730), **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE** (RR [95%-KI]: 0,50 [0,01; 25,16]; p-Wert: 0,730) und **UE, die zum Tod führen (Mortalität)** (RR [95%-KI]: 1,00 [0,18; 5,41]; p-Wert: 1,000) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede. Somit zeigten sich keine Nachteile unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab. Alle Analysen wurden sowohl unter Berücksichtigung als auch unter Ausschluss der Folgekomplikationen von COVID-19 (Definition siehe Anhang 4-G) durchgeführt und dargestellt.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

Für die Endpunkte **Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UESI) Gesamt, schwerwiegende UESI, schwere UESI, nicht-schwere UESI, Anaphylaxie und Reaktionen an der Injektionsstelle** ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Grundsätzlich erfolgt eine Darstellung von UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) nur für solche SOC und PT, welche in einem der Studienarme bei mindestens 10 Patient:innen aufgetreten waren. Bei diesen ergab sich für die **SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** unabhängig vom Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (RR [95%-KI]: 1,41 [1,03; 1,94]; p-Wert: 0,033). Dieser Unterschied ist jedoch aufgrund des geringfügigen Effekts gemäß IQWiG-Methoden für nicht-schwere/nicht-schwerwiegende UE nicht klinisch relevant. Die unter dieser SOC aufgetretenen UE umfassen dabei im Wesentlichen solche, die üblicherweise im Rahmen von Impfungen auftreten können (Ermüdung, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber und Asthenie).

Bei allen anderen UE nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für den Endpunkt SUE nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau zeigen sich in der Studie PROVENT bei der VO-Population für die Nutzendimension **Sicherheit** (inklusive Mortalität) keine patientenrelevanten Unterschiede.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tixagevimab/Cilgavimab ist das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel zur passiven Immunisierung bzw. Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19. Vor dem Hintergrund des dynamischen SARS-CoV-2-Infektionsgeschehens ist eine wichtige Eigenschaft der Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab, dass die Wirkstoffkombination eine lange Schutzdauer von mindestens sechs Monaten und eine ausreichende in-vitro-Neutralisationsaktivität auch gegen viele verschiedene Sublinien der Omikron-Variante, inklusive der Omikron-Sublinie BA.4 und der ursprünglichen Omikron-Sublinien BA.2 und BA.5, aufweist.

Die Zulassung und die Erstattungsfähigkeit von Tixagevimab/Cilgavimab im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) stellen einen wichtigen Schritt dar, um die VO-Population, die ein erhöhtes Risiko für ein serologisches Impfversagen oder eine Kontraindikation gegen die Impfung bei gleichzeitigem Vorliegen eines erhöhten Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweist und somit im Rahmen einer aktiven Immunisierung möglicherweise keine oder keine ausreichende Immunität gegenüber dem SARS-CoV-2 aufbauen kann, zu schützen. Aufgrund schwerwiegender Vorerkrankungen und/oder immunsuppressiver Therapien weist diese Gruppe ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung auf und ist somit stark auf die Möglichkeit eines Schutzes in Form einer passiven Immunisierung angewiesen.

Für die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie PROVENT zeigen sich in der VO-Population ausschließlich patientenrelevante Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab. So hat eine Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab das Risiko der Patient:innen der besonders vulnerablen VO-Population für das Auftreten einer COVID-19-Erkrankung innerhalb der ersten 183 Tage bzw. 366 Tage nach Verabreichung deutlich gesenkt. Somit kann die potenziell lebensbedrohliche COVID-19-Erkrankung bei einem großen Anteil derjenigen, die daran erkranken würden, nachhaltig und vollständig vermieden werden.

Zusätzlich zeigte sich unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab auch eine deutlich geringere Symptomlast der Erkrankung. So berichteten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich weniger Patient:innen die für COVID-19 typischen Symptome wie Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Husten, Muskelschmerzen, körperliche Schmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, verstopfte Nase oder Appetitlosigkeit.

Zusätzlich zu den deutlichen Vorteilen bei der symptomspezifischen Wirksamkeit weist die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab in der VO-Population eine gute Sicherheit und Verträglichkeit auf. Den deutlichen Vorteilen in patientenrelevanten Endpunkten stehen damit keinerlei Nachteile gegenüber.

Insgesamt zeigte die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab für die VO-Population der PROVENT-Studie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT. Daraus resultiert in der VO-Population für die

Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zur zVT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

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.

Hintergrund

EVUSHELD[®] (Entwicklungsname AZD7442), bestehend aus den beiden separat, als aufeinanderfolgende i. m. Injektionen zu verabreichenden mAb Tixagevimab (AZD8895) und Cilgavimab (AZD1061), ist u. a. zugelassen zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen, im Vergleich zur zVT „beobachtendes Abwarten“.

Die Zulassung für das Anwendungsgebiet „Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung“ erfolgte am 25.03.2022. Als Arzneimittel zur Präexpositionsprophylaxe war die

Erstattungsfähigkeit von Tixagevimab/Cilgavimab im Sinne des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zunächst nicht gegeben. Nachfolgend wurde für einen Teil der Patient:innen im Anwendungsgebiet im Rahmen der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung ein Anspruch auf Erstattung durch die GKV vom 01.06.2022 bis 07.04.2023 befristet hergestellt. Am 08.04.2023 trat die COVID-19-Vorsorgeverordnung in Kraft, die die langfristige Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 regelt (1). Daher wird gemäß dieser Verordnung im Dossier innerhalb des FPAS (alle randomisierten Patient:innen der PROVENT-Studie, die mindestens eine Dosis IMP erhalten haben, ausgenommen Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zu Baseline) die Population (VO-Population) der Patient:innen dargestellt, für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann sowie der Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ausgesetzt sind (1).

Die Bewertung der Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT „beobachtendes Abwarten“. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine RCT herangezogen. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung sind wie folgt definiert:

Population

Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (2). Im vorliegenden Dossier wird innerhalb des FPAS (alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis IMP, ausgenommen Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zu Baseline) die VO-Population dargestellt (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab gemäß Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg an Tag 1, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 150 mg Tixagevimab (AZD8895) und Cilgavimab (AZD1061) (2).

Vergleichstherapie

Als zVT wurde vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet „beobachtendes Abwarten“ festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 09.09.2022, Vorgangsnummer 2022-B-164). Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch, dass der Vergleich gegen Placebo eine angemessene Umsetzung der zVT darstellt (3).

Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse zu Endpunkten herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit. Die einzelnen Endpunkte sind zusammen mit der Begründung ihrer Patientenrelevanz und der innerhalb der zur Bewertung herangezogenen Studie verwendeten Operationalisierung in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.

Studientypen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt anhand von RCT ohne Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer. Studien einer niedrigeren Evidenzstufe wurden nicht einbezogen.

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.

Es wurde eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien war es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Es wurden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien werden in Tabelle 4-3 dargestellt:

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Population	Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht	Patient:innen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion Kinder <12 Jahre oder mit einem Gewicht <40 kg	A1 andere Population
Intervention	Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab gemäß Fachinformation (2) ^a : Einmalig 300 mg an Tag 1 (angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab)	Andere Dosierungen der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab oder andere Kombinations- oder Monotherapien	A2 andere Intervention
Vergleichs-therapie	Beobachtendes Abwarten	Andere Kombinations- oder Monotherapien	A3 andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2) zur Bewertung der: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mortalität</i> • <i>Morbidität</i> • <i>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> • <i>Sicherheit</i> 	Kein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt	A4 andere Endpunkte
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht randomisierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien), Phase-I-/Pharmakokinetik-Studien	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	A6 andere Studiendauer
Publikations- typ	Vollpublikation oder Bericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts) Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^b	A7 anderer Publikationstyp

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	A8 keine Ergebnisse
<p>a: Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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 0, 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.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde über die Suchplattform Ovid® in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Es wurden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-A1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab) mit der zVT („beobachtendes Abwarten“) erlauben. Die Studien wurden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche für direkte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) sowie dem ICTRP-Suchportal der WHO (apps.who.int/trialsearch) durchgeführt. Für die Suche nach RCT wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab) im Vergleich mit der zVT gesucht. Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

Es wurden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-B1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT erlauben. Die Studien wurden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche für direkte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgeführt.

Zusätzlich wurde in dem Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem AMIce nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA durchsucht. Die Suche auf der Internetseite des G-BA beschränkte sich auf relevante Studien, die in der bibliografischen Recherche und in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und im ICTRP-Suchportal identifiziert wurden. Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die jeweiligen Registernummern (EU-CTR-, NCT-Nummer), die interne Nummer des Studienprotokolls sowie weitere Studienbezeichnungen oder Studienakronyme verwendet. Zusätzlich wurde über den Term „Coronavirus“ nach Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet gesucht und dort nach relevanten Informationen zu den obigen Studien gesucht. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft.

Für diese Suche erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien wurden im Studienpool zusammengeführt.

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.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und ggf. jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient:innen sowie des/der behandelnden Arztes/Ärztin
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber:innen
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Studie wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurde in der Bewertung berücksichtigt. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Studien wurden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 und Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die Beschreibung randomisierter kontrollierter Studien erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patient:innenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

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

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

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

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

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Patient:innencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie wurden hinsichtlich der untersuchten Patient:innenpopulation sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten zusammengefasst. Folgende Faktoren wurden, sofern vorliegend, berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Land
- Body Mass Index (BMI)
- Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf
- Erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2
- Häusliche oder anderweitige Isolation
- Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung
- Raucherstatus
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- COVID-19-Komorbidität

- SARS-CoV-2-RT-PCR-Status
- COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (Standard Deviation, SD) sowie als Spanne (Min; Max) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Die im vorliegenden Dossier verwendete statistische Methodik beruht auf den präspezifizierten Methoden aus den statistischen Analyseplänen. Für dichotome Zielvariablen zur Wirksamkeit wird das RR, das Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive Angabe von 95%-KI berichtet. Das RR sowie der zugehörige p-Wert basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe und das Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) als Kovariaten. Hierbei ist zu beachten, dass im Gegensatz zu den anderen Effektmaßen nur für das RR bei binärem Schätzer der korrespondierende p-Wert angegeben wird, da dies das relevante Effektmaß ist. Das OR und die ARR werden anhand der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode stratifiziert nach Alter berechnet. Effektmaße zur Sicherheit werden anhand der CMH-Methode ermittelt und die KI der Effektmaße werden mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet. Für die Beschreibung der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens wird das RR herangezogen.

Für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis werden beobachtete Häufigkeiten und Anteile sowie die mediane Überlebenszeit dargestellt. Als Effektschätzer werden Hazard Ratio (HR) aus Cox-Regressionen mit Stratifizierung nach Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) dargestellt. Für die HR werden die entsprechenden 95%-KI sowie die p-Werte dargestellt. Patient:innen, die die Studie abbrechen oder Lost-to-follow-up sind, werden zu dem letzten bekannten Zeitpunkt zensiert.

Für alle Wirksamkeitsanalysen wird innerhalb des FPAS (alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis IMP ausgenommen Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zu Baseline) die bewertungsrelevante Population (VO-Population) herangezogen, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen. Die Patient:innen wurden gemäß dem ITT-Prinzip analysiert, unabhängig davon, ob sie die Studie vorzeitig abgebrochen haben oder nicht. Patient:innen, die ihr Einverständnis oder ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen haben, werden bis zum Datum ihres Studienabbruchs berücksichtigt.

Hinsichtlich der Sicherheit wird ebenfalls innerhalb des FPAS die bewertungsrelevante VO-Population herangezogen.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene

Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab

Nutzendimensionen	Patientenrelevante Endpunkte der Studie PROVENT
Mortalität	Die Mortalität wurde im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit erhoben
Morbidität	<p>Symptomspezifische Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183 bzw. Tag 366 • Anteil an Patient:innen mit COVID-19-spezifischen Symptomen bis Tag 28 nach bestätigter COVID 19-Erkrankung • Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung <p>Aufenthalt in der Notaufnahme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingtem Aufenthalt in der Notaufnahme
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben
Sicherheit	<p>Übersicht Gesamtraten UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) • Gesamtrate SUE • Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) • Gesamtrate schwerer UE • Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) • Gesamtrate nicht-schwerer UE • Abbrüche der Studie aufgrund UE • Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE • UE, die zum Tod führen (Mortalität) <p>UESI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxie und andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Immunkomplexkrankheit • Reaktionen an der Injektionsstelle • Ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und thrombotische Ereignisse <p>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • Schwere UE nach SOC und PT
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Morbidität

Symptomspezifische Wirksamkeit

Die Patient:innen der VO-Population haben bezüglich einer SARS-CoV-2-Infektion ein besonders hohes Risiko einen schweren Verlauf zu erleiden, da sie im Rahmen einer aktiven Immunisierung möglicherweise keinen oder keinen ausreichenden Immunschutz gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion aufbauen können oder da bei ihnen eine Kontraindikation gegen die Impfung und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf vorliegt. Zudem stellen die zugrunde liegenden Erkrankungen auch abseits ihrer nachteiligen Wirkung auf die Funktionalität des Immunsystems einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf dar. Daher ist es für diese Patient:innen von besonderer Relevanz, eine symptomatische Infektion mit dem SARS-CoV-2 zu vermeiden und dadurch einem potenziell schweren Verlauf vorzubeugen.

Zur Beurteilung einer SARS-CoV-2-Infektion und der symptomspezifischen Wirksamkeit werden folgende Endpunkte dargestellt:

- Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183 bzw. bis Tag 366
- Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung
- Anteil an Patient:innen mit COVID-19-spezifischen Symptomen bis Tag 28 nach bestätigter COVID-19-Erkrankung

Im Rahmen der Endpunkte zur symptomspezifischen Wirksamkeit wurden die Studienteilnehmer:innen zudem in einem wöchentlichen Abstand durch die Studienzentren kontaktiert, um das Vorliegen einer für COVID-19 typischen Symptomatik abzufragen. Folgende Ereignisse wurden unabhängig von ihrer Dauer als qualifizierend für eine symptomatische Erkrankung gewertet: Fieber, Kurzatmigkeit, Schwierigkeit beim Atmen, neu auftretende Verwirrtheit (Patient:innen ≥ 60 Jahre), Appetitlosigkeit oder Nahrungsaufnahme verringert (Patient:innen ≥ 60 Jahre), Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline (Patient:innen ≥ 60 Jahre). Außerdem wurden folgende Ereignisse als qualifizierend für eine symptomatische Erkrankung gewertet, sofern sie für mindestens zwei Tage andauerten: Schüttelfrost, Husten, Müdigkeit, Muskelschmerzen, körperliche Schmerzen, Kopfschmerzen, Verlust des Geschmackssinns, Verlust des Geruchssinns, Halsschmerzen, verstopfte Nase, laufende Nase, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö.

Patient:innen, die mindestens ein COVID-19-Symptom aufwiesen, wurden gebeten, sich vor Ort mittels RT-PCR auf SARS-CoV-2 testen zu lassen, um den Verdacht ggf. zu bestätigen. Der Endpunkt Anteil an Patient:innen mit COVID-19 setzt demnach eine gesicherte Diagnose sowie COVID-19-spezifische Symptomatik voraus. COVID-19 und die dabei auftretende Symptomatik wird von den Patient:innen direkt wahrgenommen und ist folglich patientenrelevant.

Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung wurden angewiesen, ihre COVID-19-Symptome und ihre Körpertemperatur in einem Abstand von 24 Stunden in einem Symptomtagebuch zu dokumentieren um so für einen Zeitraum von 28 Tagen nach bestätigter COVID-19-Erkrankung oder bis zum Abklingen der Symptome den Symptomverlauf zu bewerten. Jedes Symptom wurde dabei auf einer Skala von 0 bis 4 eingestuft (0: nicht vorhanden; 1: leicht; 2: moderat; 3: schwer; 4: Krankenhausaufenthalt) (siehe Tabelle 4-16 für eine detaillierte Auflistung der abgefragten Symptome).

Als schwer oder kritisch symptomatische COVID-19-Erkrankung wurde ein Krankheitsverlauf gewertet, im Rahmen dessen mindestens eines der folgenden Ereignisse vorlag:

- Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe + Lungeninfiltrate)
- Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$ in Raumluft und/oder schwere Atemnot)
- WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher

Das Erleben einer derart schweren Symptomatik sowie ein potenziell lebensbedrohlicher kritischer klinischer Progress sind für die Patient:innen stark belastend und folglich in hohem Maß patientenrelevant.

Aufenthalt in der Notaufnahme

Der Endpunkt Aufenthalt in der Notaufnahme wurde als Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingtem Aufenthalt in einer Notaufnahme erhoben.

Allgemein ist ein Aufenthalt in der Notaufnahme für Patient:innen sehr belastend. Die Belastung entsteht sowohl durch die dem Besuch in der Notaufnahme zugrundeliegende Schwere der Symptomatik, durch den Aufenthalt in der Notaufnahme selbst als auch durch den sich möglicherweise anschließenden stationären Krankenhausaufenthalt.

Die Vermeidung von Aufenthalten in der Notaufnahme ist gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unabhängig von ihrer Ursache als direkt patientenrelevante Verbesserung des Gesundheitszustands anzusehen. Ein Aufenthalt in der Notaufnahme kann in klinischen Studien eindeutig dokumentiert werden und ist daher objektiv erfass- und auswertbar.

Sicherheit

Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird nach internationalen Standards (ICH E6) erhoben (4).

Folgende unerwünschten Ereignisse (UE) werden im Dossier dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate schwerwiegende UE (SUE)

- Gesamtrate schwerer UE
- Gesamtrate nicht-schwerer UE
- Abbrüche der Studie aufgrund UE
- Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE
- UE, die zum Tod führen (Mortalität)

Zusätzlich werden die UE, SUE, schwere UE nach SOC und PT berichtet.

Zudem werden die Gesamtraten der UE, SUE und schweren UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen von COVID-19 (Definition siehe Anhang 4-G) dargestellt.

Die UE wurden in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA] Version 24.0) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

Laut IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (5).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative

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

Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT für die Nutzenbewertung herangezogen wurde.

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.

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

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

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.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie

etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die VO-Population wurden Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte nicht. Auch wurden viele statistische Tests post hoc durchgeführt, wodurch eine Vielzahl an zufällig signifikanten Interaktionstests zu erwarten ist.

Lieferte der Interaktionstest einen p-Wert $\geq 0,05$, so erfolgte keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in Abschnitt 4.3.1.3.2, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers sowie eine ergänzende Darstellung der Subgruppenergebnisse in Anhang 4-G. Lag der p-Wert $< 0,05$, so wurden unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen angenommen und die Ergebnisse wurden in Abschnitt 4.3.1.3.2 berichtet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) und klinischer Relevanz sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das Fazit bezüglich der Gesamtpopulation diskutiert.

Bei Vorliegen einer Effektmodifikation wurden die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Lagen für Endpunkte sowohl binäre Schätzer als auch Schätzer hinsichtlich der Zeit vor, werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 ausschließlich die Subgruppenanalysen der binären Schätzer berichtet, da dies die primäre Analyse in der Studie PROVENT darstellt, und in Anhang 4-G ergänzend die Subgruppenanalysen der Schätzer hinsichtlich der Zeit dargestellt.

Für die Studie PROVENT wurden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen hinsichtlich der folgenden Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben wurden, dargestellt (siehe hierzu Tabelle 4-34 bis Tabelle 4-35):

- Alter (<60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Abstammung (Schwarze oder Afroamerikaner:innen vs. kaukasisch vs. Andere)
- Ethnie (Hispanisch vs. Nicht-Hispanisch vs. Andere)

- Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung (Ja vs. Nein)
- Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 (Ja vs. Nein)
- Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung (Ja vs. Nein)
- Region (Nordamerika vs. Großbritannien vs. EU)
- Land (USA vs. Großbritannien vs. Belgien vs. Frankreich vs. Spanien)
- COVID-19-Komorbidität (mindestens eine Komorbidität vs. keine Komorbidität)
- BMI (<30 kg/m² vs. ≥30 kg/m²)
- BMI (<40 kg/m² vs. ≥40 kg/m²)
- Chronische Nierenerkrankung (Ja vs. Nein)
- Diabetes (Ja vs. Nein)
- Immunsuppressive Erkrankung (Ja vs. Nein)
- Immunsuppressive Behandlung (Ja vs. Nein)
- Kardiovaskuläre Erkrankung (Ja vs. Nein)
- Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) (Ja vs. Nein)
- Chronische Lebererkrankung (Ja vs. Nein)
- Bluthochdruck (Ja vs. Nein)
- Asthma (Ja vs. Nein)
- Krebs (Ja vs. Nein)
- Raucher (Ja vs. Nein)
- Sichelzellanämie (Ja vs. Nein)
- SARS-CoV-2-RT-PCR-Status zu Baseline (Negativ vs. Positiv)
- Hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung (Ja vs. Nein)

Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse für Personen durchgeführt, die zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie eine COVID-19-Impfung erhalten hatten.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

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

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

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

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

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 4-5: 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
PROVENT (NCT04625725)	ja	ja	abgeschlossen ^a	Beobachtungsdauer: 457 Tage Start: Januar 2021 ^b 1. Datenschnitt (primärer Datenschnitt): 05.05.2021 2. Datenschnitt: 29.06.2021 3. Datenschnitt: 29.08.2021 4. Datenschnitt: 13.04.2022 Finaler Datenschnitt: 22.02.2023	<u>Experimental:</u> Tixagevimab/ Cilgavimab (300 mg, i. m.) <u>Kontrolle:</u> Placebo (300 mg, i. m.)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PROVENT sub-study	nein	ja	laufend	Start: Januar 2021 (PROVENT) Studiendauer: 457-639 Tage plus 366 Tage PROVENT	Alle Patient:innen erhielten Tixagevimab/Cilgavimab <u>Gruppe 1 (PROVENT-Intervention):</u> 300 mg, i. m., eine zusätzliche Dosis nach 12 Monaten <u>Gruppe 2 (PROVENT-Placebo):</u> 300 mg, i. m., zwei weitere Dosierungen, erste Dosis nach 12 Monaten, zweite Dosis nach weiteren 6 Monaten <u>Gruppe 3:</u> 300 mg, i. m., nach 12 Monaten plus 600 mg, i. m., nach weiteren 6 und nach weiteren 12 Monaten
NCT04507256	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 389 Tage Start: August 2020 Completion Date: Oktober 2021	<u>Experimental:</u> • Tixagevimab/Cilgavimab (300 mg, i. m.) <u>Experimental:</u> • Tixagevimab/Cilgavimab (300 mg/1.000 mg/3.000 mg, i. v.) <u>Kontrolle:</u> • Placebo (300 mg, i. m.) • Placebo (3.000 mg, i. v.)
NCT05184062	nein	ja	laufend	Start: Dezember 2021 Estimated Completion Date: Juli 2023	<u>Experimental:</u> Tixagevimab/Cilgavimab (600 mg, i. v.) <u>Kontrolle:</u> Placebo (600 mg, i. v.)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NCT04896541 ^c	nein	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 361Tage Start: März 2021 Completion Date: Juni 2022	<u>Experimental:</u> <ul style="list-style-type: none"> Tixagevimab/Cilgavimab (300 mg/ 1.000 mg, i. v.) <u>Experimental:</u> <ul style="list-style-type: none"> Tixagevimab/Cilgavimab (300 mg/ 600 mg, i. m) <u>Kontrolle:</u> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (300 mg/ 1.000 mg, i. v.) Placebo (300 mg/ 600 mg, i. m.)
ENDURE (NCT05375760)	nein	ja	laufend	Start: Juni 2022 Estimated Completion Date: September 2024	<u>Experimental:</u> Tixagevimab/Cilgavimab (600 mg/300 mg, i. m.) <u>Experimental:</u> Tixagevimab/Cilgavimab (1.200 mg/ 600 mg, i. v.)
NCT05166421	nein	ja	laufend	Start: November 2021 Estimated Completion Date: Juli 2023	<u>Experimental (i. m.):</u> <ul style="list-style-type: none"> Tixagevimab/Cilgavimab 300 mg, Ko-Formulierung, Material aus klonaler Zelllinie Tixagevimab/Cilgavimab 300 mg, separate Injektionen, Material aus klonaler Zelllinie Tixagevimab/Cilgavimab 300 mg, separate Injektionen, Material aus Zellpool

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NCT05437289	nein	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 451Tage Start: Oktober 2021 Completion Date: Februar 2023	<u>Experimental:</u> <ul style="list-style-type: none"> Tixagevimab/ Cilgavimab (300 mg/ 600 mg, i. v.) <u>Experimental:</u> <ul style="list-style-type: none"> Tixagevimab/ Cilgavimab (300 mg/ 600 mg, i. m.) <u>Kontrolle:</u> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (300 mg/ 600 mg, i. v.) Placebo (300 mg/ 600 mg, i. m.)
SUPERNOVA (NCT05648110)	nein	ja	laufend	Start: Dezember 2022 Estimated Completion Date: November 2024; Studiendauer: 451 Tage	<u>Sentinel Cohort:</u> AZD5156 (600 mg, i. m.) <u>Main Cohort:</u> <u>Experimental:</u> AZD3152 (300 mg, i. m.) plus Placebo, i. m. <u>Kontrolle:</u> Tixagevimab/ Cilgavimab (600 mg, i. m.)
<p>a: Eine für die Nutzenbewertung nicht relevante Substudie läuft noch. Die Hauptstudie wurde am 22.02.2023 beendet. b: Voraussichtliches Studienende: November 2023 c: Obsolete NCT-Nummer: NCT05406375 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Stand der Information ist der 30.03.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PROVENT Substudy	A2: Abweichende Intervention
NCT04507256	A5: Abweichender Studientyp
NCT05184062	A2: Abweichende Intervention
NCT04896541 ^a	A5: Abweichender Studientyp
NCT05375760	A8: Keine Ergebnisse
NCT05166421	A8: Keine Ergebnisse
NCT05437289	A5: Abweichender Studientyp
NCT05648110	A8: Keine Ergebnisse
a: Obsolete NCT-Nummer: NCT05406375 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu Tixagevimab/Cilgavimab am 23.03.2023 ergab insgesamt 673 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 170 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 503 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 499 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden vier

Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Drei der vier im Volltext gesichteten Publikationen wurden begründet ausgeschlossen (Abbildung 1, Anhang 4-C1). Es wurde demnach eine relevante Publikation identifiziert, in der Patient:innen mit Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zur zVT behandelt wurden. Hierbei handelt es sich um eine Publikation zur Studie PROVENT.

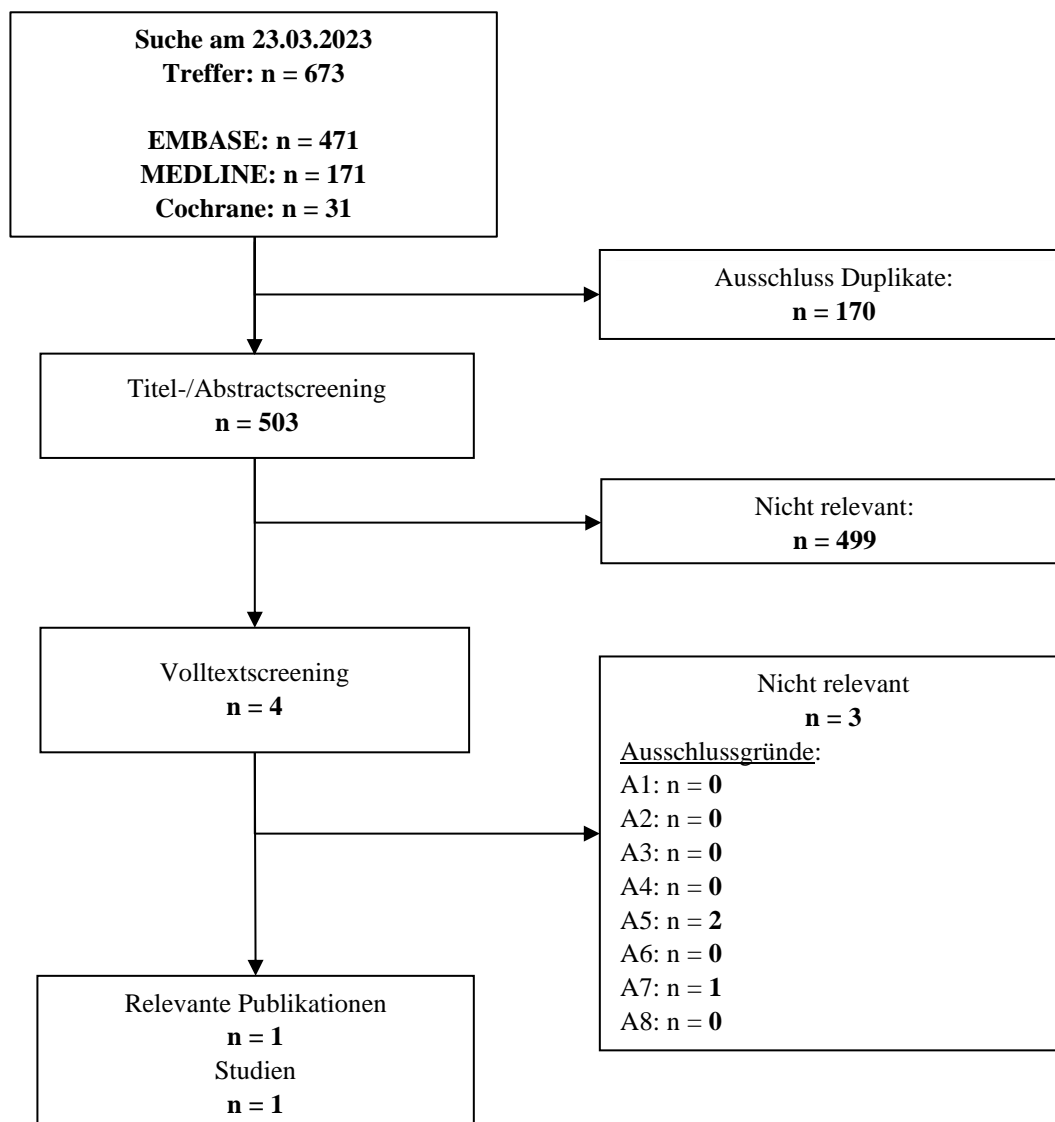


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-5) 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 4-7: 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)
PROVENT (D8850C00 002)	ClinicalTrials.gov: NCT04625725 (6) EU-CTR: 2020-004356-16 (7) WHO-ICTRP: NCT04625725 (8) 2020-004356-16 (9, 10)	ja	ja (11)	abgeschlossen ^b
<p>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. b: Eine für die Nutzenbewertung nicht relevante Substudie läuft noch. Die Hauptstudie wurde am 22.02.2023 beendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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.

Stand der Information ist der 23.03.2023.

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 4-5) 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 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 30.03.2023.

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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
PROVENT (D8850C00002)	ja	ja	nein	ja (12)	ja (6-10)	ja (11)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PROVENT	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie; Zuteilungsverhältnis 2:1 (Stratifizierung erfolgt in Kohorte 1 [≥ 60 Jahre] nach Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung und in Kohorte 2 [< 60 Jahre] nach Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2)	Erwachsene mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen oder erhöhtem Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion	Tixagevimab/ Cilgavimab (n=3.500) Placebo (n=1.754)	Beobachtungsdauer: 457 Tage 1. Datenschnitt (primärer Datenschnitt): 05.05.2021 2. Datenschnitt (Sicherheit, Pharmakokinetik): 29.06.2021 3. Datenschnitt (Analyse von Wirksamkeit und Sicherheit): 29.08.2021 4. Datenschnitt (Analyse von Wirksamkeit und Sicherheit): 13.04.2022 Finaler Datenschnitt: 22.02.2023	USA, Großbritannien, Belgien, Frankreich und Spanien 21.11.2020 – 22.02.2023 ^a	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366 Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme <u>Primäre Sicherheitsendpunkte:</u> UE, SUE und UESI
a: Eine für die Nutzenbewertung nicht relevante Substudie läuft noch. Die Hauptstudie wurde am 22.02.2023 beendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tixa/Cilga	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PROVENT	Tixagevimab/Cilgavimab (300 mg, an Tag 1, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab)	Placebo (an Tag 1 angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen Kochsalzlösung)	Patient:innen hatten die Möglichkeit, sich während der Studie gegen COVID-19 impfen zu lassen. Geimpfte Patient:innen konnten gemäß Protokoll entblindet werden und anschließend in der Studie verbleiben.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Studie	PROVENT	
	Tixa/Cilga N=346	Placebo N=173
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	56,0 (12,45)	55,2 (12,51)
Median	57,5	58,0
Q1; Q3	49,0; 64,0	47,0; 63,0
Min - Max	18 - 89	23 - 91
Altersklassen, n (%)		
<60 Jahre	199 (57,5)	97 (56,1)
≥60 Jahre	147 (42,5)	76 (43,9)
Altersklassen, n (%)		
<65 Jahre	262 (75,7)	137 (79,2)
≥65 Jahre	84 (24,3)	36 (20,8)
Altersklassen, n (%)		
<75 Jahre	330 (95,4)	168 (97,1)
≥75 Jahre	16 (4,6)	5 (2,9)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	216 (62,4)	105 (60,7)
Weiblich	130 (37,6)	68 (39,3)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	264 (76,3)	126 (72,8)
Schwarz	50 (14,5)	28 (16,2)

Studie	PROVENT	
	Tixa/Cilga N=346	Placebo N=173
Asiatisch	3 (0,9)	4 (2,3)
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	2 (0,6)	1 (0,6)
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht berichtet	14 (4,0)	8 (4,6)
Unbekannt	12 (3,5)	5 (2,9)
Mehrere	0 (0,0)	1 (0,6)
Fehlend	1 (0,3)	0 (0,0)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch	40 (11,6)	12 (6,9)
Nicht-Hispanisch	275 (79,5)	144 (83,2)
Nicht berichtet	19 (5,5)	12 (6,9)
Unbekannt	12 (3,5)	5 (2,9)
BMI (kg/m²)		
N	344	172
Mittelwert (SD)	28,37 (6,307)	28,59 (7,559)
Median	27,45	26,69
Q1; Q3	23,86; 32,07	23,82; 31,13
Min - Max	17,2 - 54,7	17,1 - 62,1
BMI (kg/m²), n (%)		
<18,5	5 (1,4)	4 (2,3)
≥18,5 und <25	112 (32,4)	58 (33,5)
≥25 und <30	108 (31,2)	55 (31,8)
≥30 und <40	102 (29,5)	42 (24,3)
≥40	17 (4,9)	13 (7,5)
Fehlend	2 (0,6)	1 (0,6)
SARS-CoV-2-RT-PCR Status zu Baseline, n (%)		
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)
Negativ	333 (96,2)	166 (96,0)
Fehlend	13 (3,8)	7 (4,0)
Raucherstatus, n (%)		
Aktueller Raucher	63 (18,2)	31 (17,9)
Vorheriger Raucher	118 (34,1)	53 (30,6)
Nie Raucher	165 (47,7)	89 (51,4)

Studie	PROVENT	
	Tixa/Cilga N=346	Placebo N=173
ECOG-PS, n (%)		
0	303 (87,6)	144 (83,2)
1	29 (8,4)	19 (11,0)
>1	8 (2,3)	8 (4,6)
Fehlend	6 (1,7)	2 (1,2)
Häusliche oder anderweitige Isolation, n (%)		
Ja	12 (3,5)	6 (3,5)
Nein	334 (96,5)	167 (96,5)
Land, n (%)		
USA	185 (53,5)	106 (61,3)
UK	80 (23,1)	30 (17,3)
Belgien	25 (7,2)	16 (9,2)
Frankreich	38 (11,0)	16 (9,2)
Spanien	18 (5,2)	5 (2,9)
Region, n (%)		
Nordamerika	185 (53,5)	106 (61,3)
UK	80 (23,1)	30 (17,3)
Europäische Union	81 (23,4)	37 (21,4)
Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung, n (%)		
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	346 (100,0)	173 (100,0)
Erhöhtes Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion, n (%)		
Ja	99 (28,6)	52 (30,1)
Nein	247 (71,4)	121 (69,9)
COVID-19-Komorbidität zur Baseline, n (%)		
Keine	101 (29,2)	46 (26,6)
Mindestens eine	245 (70,8)	127 (73,4)
COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, n (%)		
Ja	242 (69,9)	127 (73,4)
Nein	104 (30,1)	46 (26,6)
Hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung, n (%)		
n	303 (87,6)	154 (89,0)
Übergewicht (≥ 30 kg/m ²)	119 (34,4)	55 (31,8)
Übergewicht (≥ 40 kg/m ²)	17 (4,9)	13 (7,5)

Studie	PROVENT	
	Tixa/Cilga N=346	Placebo N=173
Chronische Nierenerkrankung	38 (11,0)	21 (12,1)
Diabetes	40 (11,6)	25 (14,5)
Immunsuppressive Erkrankung	16 (4,6)	9 (5,2)
Immunsuppressive Behandlung	103 (29,8)	60 (34,7)
Kardiovaskuläre Erkrankung	32 (9,2)	22 (12,7)
COPD	23 (6,6)	11 (6,4)
Chronische Lebererkrankung	44 (12,7)	26 (15,0)
Bluthochdruck	153 (44,2)	75 (43,4)
Asthma	55 (15,9)	21 (12,1)
Krebs	60 (17,3)	30 (17,3)
Sichelzellenanämie	0 (0,0)	0 (0,0)
Rauchen	63 (18,2)	31 (17,9)
Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung, n (%)		
n	344 (99,4)	172 (99,4)
Erhöhtes Alter (≥60 Jahre)	149 (43,1)	78 (45,1)
Übergewicht (≥30 kg/m ²)	124 (35,8)	58 (33,5)
Herzinsuffizienz	7 (2,0)	4 (2,3)
COPD	22 (6,4)	12 (6,9)
Chronische Lungenerkrankung	17 (4,9)	10 (5,8)
Chronische Nierenerkrankung	38 (11,0)	21 (12,1)
Chronische Lebererkrankung	32 (9,2)	22 (12,7)
Immungeschwächter Zustand	329 (95,1)	166 (96,0)
Intoleranz gegenüber Impfstoff	8 (2,3)	3 (1,7)
Andere	2 (0,6)	2 (1,2)
Gründe für vorzeitiges Abbrechen der Studie, n (%)		
UE	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	4 (1,2)	3 (1,7)
Lost to follow-up	33 (9,5)	21 (12,1)

Studie	PROVENT	
	Tixa/Cilga N=346	Placebo N=173
Entscheidung des Arztes	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückzug der Einverständniserklärung	17 (4,9)	17 (9,8)
Andere	0 (0,0)	1 (0,6)
Beobachtungsdauer (Tage)		
Mittelwert (SD)	416,3 (88,08)	392,4 (113,90)
Median	452,5	445,0
Q1; Q3	387,0; 463,0	371,0; 461,0
Min - Max	7 - 560	13 - 522
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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.

Beschreibung der Studie PROVENT

Die Studie PROVENT ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Teilnehmer:innen der Studie waren erwachsene Frauen und Männer mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen oder mit einem erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion. Eine bereits erfolgte Impfung zur Prävention von SARS-CoV-2 oder COVID-19 war ein Ausschlusskriterium der Studie PROVENT. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Kohorte von Patient:innen ab 60 Jahren nach Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung und in der Kohorte von Patient:innen unter 60 Jahren nach Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2.

Die Behandlung erfolgte mit 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab (je 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab) oder Placebo bestehend aus zwei separaten, nacheinander verabreichten i. m. Injektionen in zwei verschiedene Muskeln.

Die Patient:innen hatten die Möglichkeit sich während der Studie gegen COVID-19 impfen zu lassen. Geeignete Patient:innen für eine COVID-19-Impfung konnten gemäß Protokoll zuvor entblindet werden und durften anschließend in der Studie verbleiben.

Bei der Studie PROVENT handelt es sich um eine ereignisgesteuerte Studie, bei der die primäre Analyse nach dem Auftreten von 24 primären Endpunktereignissen durchgeführt wurde (Primärer Datenschnitt). Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patient:innen die Studie abgeschlossen hatten, d. h. die letzte Visite durch eine Prüfärztin oder einen Prüfarzt stattfand (Tag 457). Die Analysen in dem vorliegenden Dossier beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 22.02.2023¹⁶.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte waren der Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366, der Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung sowie der Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme.

Charakterisierung der VO-Population der Studie PROVENT

Im vorliegenden Dossier wird innerhalb des FPAS (alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis IMP ausgenommen Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zu Baseline) die bewertungsrelevante VO-Population dargestellt. Die VO-Population beinhaltet Patient:innen, bei denen zu Studienbeginn eine Immunschwäche bzw. ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende COVID-19-Impfantwort infolge einer immunsuppressiven Erkrankung und/oder Therapie vorlag. Zudem umfasst die VO-Population Patient:innen mit einer Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfungen und gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf.

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Tixagevimab/Cilgavimab-Gruppe und der Placebo-Gruppe vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 56,0 bzw. 55,2 Jahre; der Anteil der Frauen lag bei 37,6% bzw. 39,3%. Die Mehrheit der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen war kaukasischer Abstammung (76,3% bzw. 72,8%). Auch im mittleren BMI zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen (28,37 kg/m² bzw. 28,59 kg/m²). Die meisten Patient:innen in beiden Behandlungsarmen kamen aus Nordamerika (53,5% bzw. 61,3%).

Der häufigste ECOG-PS-Status war in beiden Armen 0 (87,6% bzw. 83,2%). Keiner der Patient:innen wohnte in einer Langzeitpflegeeinrichtung. Die meisten Patient:innen hatten mindestens eine COVID-19-Komorbidität zur Baseline (70,8% bzw. 73,4%). Insgesamt wurden 69,9% bzw. 73,4% der Patient:innen während der Studie gegen COVID-19 geimpft.

¹⁶ Eine für die Nutzenbewertung nicht relevante Substudie läuft noch. Die Hauptstudie wurde am 22.02.2023 beendet.

Bei den meisten Patient:innen (87,6% bzw. 89,0%) lag ein hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung vor. Hauptgründe hierfür waren Bluthochdruck (44,2% bzw. 43,4%) und BMI ≥ 30 kg/m² (34,4% bzw. 31,8%).

Der häufigste Grund für einen vorzeitigen Studienabbruch war der Kontaktverlust zu den Patient:innen (9,5% bzw. 12,1%), der zweithäufigste ein Widerruf der Einverständniserklärung (4,9% bzw. 9,8%). Die mittlere Beobachtungsdauer lag in der Studie bei 416,3 bzw. 392,4 Tagen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Im vorliegenden Dossier wird die VO-Population der Studie PROVENT dargestellt. Diese entspricht den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung und beinhaltet Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Impfung erzielt werden kann, sowie solche Patient:innen, bei denen eine Impfung kontraindiziert ist und die Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen.

Aus dem FPAS der Studie PROVENT wurden daher solche Patient:innen im Rahmen der VO-Population berücksichtigt, für welche gemäß ärztlicher Einschätzung mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline
- Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline
- Patient:innen mit Beeinträchtigung des Immunsystems (durch Organ- oder Knochenmarkstransplantationen, primäre Immundefizienz, Humanes Immundefizienz-Virus [Human Immunodeficiency Virus, HIV], Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Wirkstoffen) bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für eine unzureichende Impfantwort
- Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf

Das Robert Koch-Institut (RKI) listet beispielhaft die in Tabelle 4-13 genannten Risikofaktoren auf, die potenziell mit einer relevanten Beeinträchtigung der Immunantwort einhergehen (13).

Tabelle 4-13: Beispiele für Erkrankungen bzw. Therapien, die gemäß RKI einen Risikofaktor für ein unzureichendes Ansprechen auf aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2 bedeuten können (zusammenfassende Darstellung)

Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Impfantwort einhergehen können (Beispiele)
Schwere primäre (angeborene) Immundefekte
Zustand nach Transplantation eines soliden Organs

Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Impfantwort einhergehen können (Beispiele)
Zustand nach Stammzelltransplantation (mit noch unvollständiger Rekonstitution)
Hämodialyse
Krebserkrankungen unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie
HIV-Infektion
Autoimmunkrankheiten (unbehandelt): z. B. rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematodes, Multiple Sklerose
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
Therapien, die mit einer eingeschränkten Impfantwort einhergehen können (Beispiele)
Systemische Glukokortikoidtherapie
Immunsuppressiva: z. B.: Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil, Ciclosporin, Leflunomid
Biologika mit immunsuppressiver Wirkung (z. B. anti-CD20-Antikörper, anti-TNF-Antikörper, anti-IL-1-Antikörper, anti-IL-6R-Antikörper, anti-IL-17A-Antikörper, anti-IL-23-Antikörper, anti-B-Lymphozyten-Stimulatoren)
Apremilast, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Typ I Interferon (IFN-β)
JAK-Inhibitoren
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Vor diesem Hintergrund ist festzuhalten, dass die Immunantwort in hohem Maß patientenindividuell ist und sich substanziell in Qualität und Quantität zwischen Patient:innen unterscheiden kann (14). Das Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors muss dabei nicht zwangsläufig, kann aber bereits mit einer maßgeblich eingeschränkten Impfantwort einhergehen. In der klinischen Praxis ist davon auszugehen, dass vor der Anwendung einer passiven Immunisierung eine ärztliche Beurteilung erfolgt. Im Rahmen dieser wird anhand der vorliegenden Risikofaktoren bewertet, ob erwartet wird, dass durch aktive Immunisierung möglicherweise kein ausreichender Immunschutz gegen SARS-CoV-2 erreicht werden kann bzw. erreicht wurde oder ob eine Kontraindikation gegen die Impfung und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf vorliegt. Aufgrund der vielfältigen Faktoren sowie deren unterschiedlicher Ausprägung kann hierbei eine klare Beurteilung eigentlich nur patientenindividuell durch die Ärztin oder den Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Anamnese und Krankheitsgeschichte bzw. vorhandenen Komorbiditäten erfolgen.

Auch im Rahmen der Studie PROVENT bildete die patientenindividuelle ärztliche Einschätzung die Grundlage, um Patient:innen mit Risikofaktoren für eine unzureichende Immunantwort nach SARS-CoV-2-Impfung bzw. erhöhtem SARS-CoV-2-Infektionsrisiko entsprechend zu identifizieren. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde eine Population ausgewählt, bei der aufgrund ihrer Charakteristika grundsätzlich davon ausgegangen werden kann, dass diese relevante Risikofaktoren für eine unzureichende Immunantwort aufweist oder dass bei den Patient:innen eine Kontraindikation gegen die Impfung und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf vorliegt (VO-Population). Für diese Patient:innen

stellt eine Schutzimpfung möglicherweise keinen ausreichenden Schutz gegen COVID-19 und einen schweren COVID-19-Verlauf dar, sodass der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab bei diesen Patient:innen besonders angezeigt ist. Die im vorliegenden Dossier herangezogene Patient:innenpopulation spiegelt somit den deutschen Versorgungskontext wider.

Während zu Baseline eine Impfung gegen SARS-CoV-2 gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen war, konnten die Patient:innen im Verlauf der Studie PROVENT entblindet und aktiv gegen SARS-CoV-2 immunisiert werden. Diese Patient:innen durften anschließend in der Studie verbleiben. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22.02.2023 waren 71% der VO-Population gegen SARS-CoV-2 geimpft. Vor dem Hintergrund der Impfquote in Deutschland (Stand 08.04.2023 sind 76,4% der Bevölkerung mindestens zwei Mal und 62,6% mindestens drei Mal gegen SARS-CoV-2 geimpft (15)) bildet der Anteil geimpfter Patient:innen in der VO-Population der Studie PROVENT den Versorgungskontext in Deutschland adäquat ab.

Neben der Studienmedikation im Verumarm waren im Rahmen der Studie PROVENT keine weiteren medikamentösen Maßnahmen zur Präexpositionsprophylaxe einer SARS-CoV-2-Infektion vorgesehen. Dies spiegelt den derzeitigen Versorgungskontext in Deutschland adäquat wider, da die Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist und keine ausreichende Wirksamkeit gegenüber der derzeit vorherrschenden Omikron-Variante und deren Sublinien aufweist (16-20).

Mit Blick auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext ist in diesem Zusammenhang zudem relevant, dass Tixagevimab/Cilgavimab eine lange Schutzdauer von mindestens sechs Monaten und eine ausreichende in-vitro-Neutralisationsaktivität auch gegen viele verschiedene Sublinien der Omikron-Variante, inklusive der Omikron-Sublinie BA.4 und der ursprünglichen Omikron-Sublinien BA.2 und BA.5, aufweist (16, 18, 21-26).

Das im Rahmen einer Routinedatenanalyse ermittelte Durchschnittsalter von Patient:innen mit Risikofaktoren für ein unzureichendes Impfansprechen in Deutschland beträgt ca. 60,3 Jahre (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.4) und liegt damit nur geringfügig oberhalb des mittleren Alters von 56 Jahren in der VO-Population der Studie PROVENT.

Grundsätzlich wurde für die VO-Population der mögliche Einfluss von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Region, Ethnie und das Vorliegen bestimmter Risikofaktoren auf die Studienergebnisse anhand von Subgruppenanalysen untersucht. Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der VO-Population der Studie PROVENT auf den deutschen Versorgungskontext wird daher 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 4-14: 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			
PROVENT	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie PROVENT ist eine doppelblinde, randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde mittels Interactive Response Technology (IRT) adäquat durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurden jedem Studienzentrum Anleitungen, Anmeldeinformationen und Anweisungen für das IRT zur Verfügung gestellt. Die Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig im Zuteilungsverhältnis 2:1. Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Patient:innen hatten die Möglichkeit sich während der Studie gegen COVID-19 impfen zu lassen. Geeignete Patient:innen für eine COVID-19-Impfung konnten gemäß Protokoll entblindet werden und durften anschließend in der Studie verbleiben. In den Studienunterlagen konnten keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie PROVENT auf Studienebene abschließend als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Symptomspezifische Wirksamkeit	Aufenthalt in der Notaufnahme	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
PROVENT	Ja ^a	Ja	Ja	Nein	Ja
a: Die Mortalität wurde im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit erhoben.					

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.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes Endpunkts in einem separaten Abschnitt präsentiert.

4.3.1.3.1 Morbidität: Symptomspezifische Wirksamkeit – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von symptomspezifische Wirksamkeit

Studie	Operationalisierung
PROVENT	<p><u>Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183 bzw. Tag 366</u></p> <p>Der Endpunkt wird erreicht, wenn der erste symptomatische und SARS-CoV-2-RT-PCR-positive Befund nach Gabe der Studienmedikation auftritt. Dazu wurden die Studienteilnehmer:innen in einem wöchentlichen Abstand bis Tag 366 durch die Studienzentren kontaktiert, um das Vorliegen einer für COVID-19 typischen Symptomatik abzufragen. Folgende Ereignisse wurden unabhängig von ihrer Dauer als qualifizierend für eine symptomatische Erkrankung gewertet: Fieber, Kurzatmigkeit, Schwierigkeit beim Atmen, neu auftretende Verwirrtheit (Patient:innen ≥ 60 Jahre), Appetitlosigkeit oder Nahrungsaufnahme verringert (Patient:innen ≥ 60 Jahre), Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline (Patient:innen ≥ 60 Jahre). Außerdem wurden folgende Ereignisse als qualifizierend für eine symptomatische Erkrankung gewertet, sofern sie für mindestens 2 Tage andauerten: Schüttelfrost, Husten, Müdigkeit, Muskelschmerzen, körperliche Schmerzen, Kopfschmerzen, Verlust des Geschmackssinns, Verlust des Geruchssinns, Halsschmerzen, verstopfte Nase, laufende Nase, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö.</p> <p>Patient:innen, die mindestens ein COVID-19-Symptom aufwiesen, wurden gebeten, sich vor Ort mittels RT-PCR auf SARS-CoV-2 testen zu lassen.</p> <p>Zusätzlich zur Responder-Analyse wird der Endpunkt auch als Ereigniszeitanalyse dargestellt.</p> <p><u>Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung</u></p> <p>Der Endpunkt wird erreicht, wenn eine schwere COVID-19-Erkrankung vorliegt, d. h. mindestens eines der folgenden Ereignisse vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe + Lungeninfiltrate) • Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$ in Raumluft und/oder schwere Atemnot) • WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher

Anteil an Patient:innen mit COVID-19-spezifischen Symptomen bis Tag 28 nach bestätigter COVID-19-Erkrankung

Ein elektronisches Symptomtagebuch wird zur Selbsterfassung von COVID-19-assoziierten Symptomen verwendet. Patient:innen, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, werden angewiesen, die Eintragungen im elektronischen Symptomtagebuch fortzusetzen, bis die Symptome abklingen oder bis Tag 28 der Erkrankung. Jedes Symptom wird durch die Patient:innen auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet (0: nicht vorhanden; 1: leicht; 2: moderat; 3: schwer; 4: Krankenhausaufenthalt). In dem Tagebuch werden die Patient:innen aufgefordert, über Folgendes zu berichten:

- Kurzatmigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Schüttelfrost
- Husten
- Müdigkeit
- Muskelschmerzen
- Körperliche Schmerzen
- Kopfschmerzen
- Verlust des Geschmackssinns
- Verlust des Geruchssinns
- Halsschmerzen
- Verstopfte Nase
- Laufende Nase
- Übelkeit
- Erbrechen
- Diarrhö
- Appetitlosigkeit
- Verwirrtheit
- Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline
- Zusätzliche Sauerstoffgabe

In der Analyse werden alle Patient:innen berücksichtigt, die die Kriterien für eine symptomatische COVID-19-Erkrankung erfüllen.

Die Analysen der Endpunkte basieren auf der VO-Population.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomsspezifische Wirksamkeit 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
PROVENT	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie PROVENT waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse in der Studie PROVENT basiert auf allen randomisierten Patient:innen, welche mindestens eine Dosis IMP erhielten (ausgenommen Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zu Baseline) und die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen (VO-Population). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand gemäß präspezifiziertem statistischen Analyseplan wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt symptomsspezifische Wirksamkeit ist somit für die Studie PROVENT niedrig.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183						
PROVENT	3/346 (0,9)	8/173 (4,6)	0,17 [0,05; 0,66]	0,18 [0,05; 0,68]	-3,78 [-7,06; -0,50]	0,010
a: Das RR sowie der zugehörige p-Wert basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe und Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) als Kovariaten. Das OR und die ARR werden anhand der CMH-Methode stratifiziert nach Alter berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

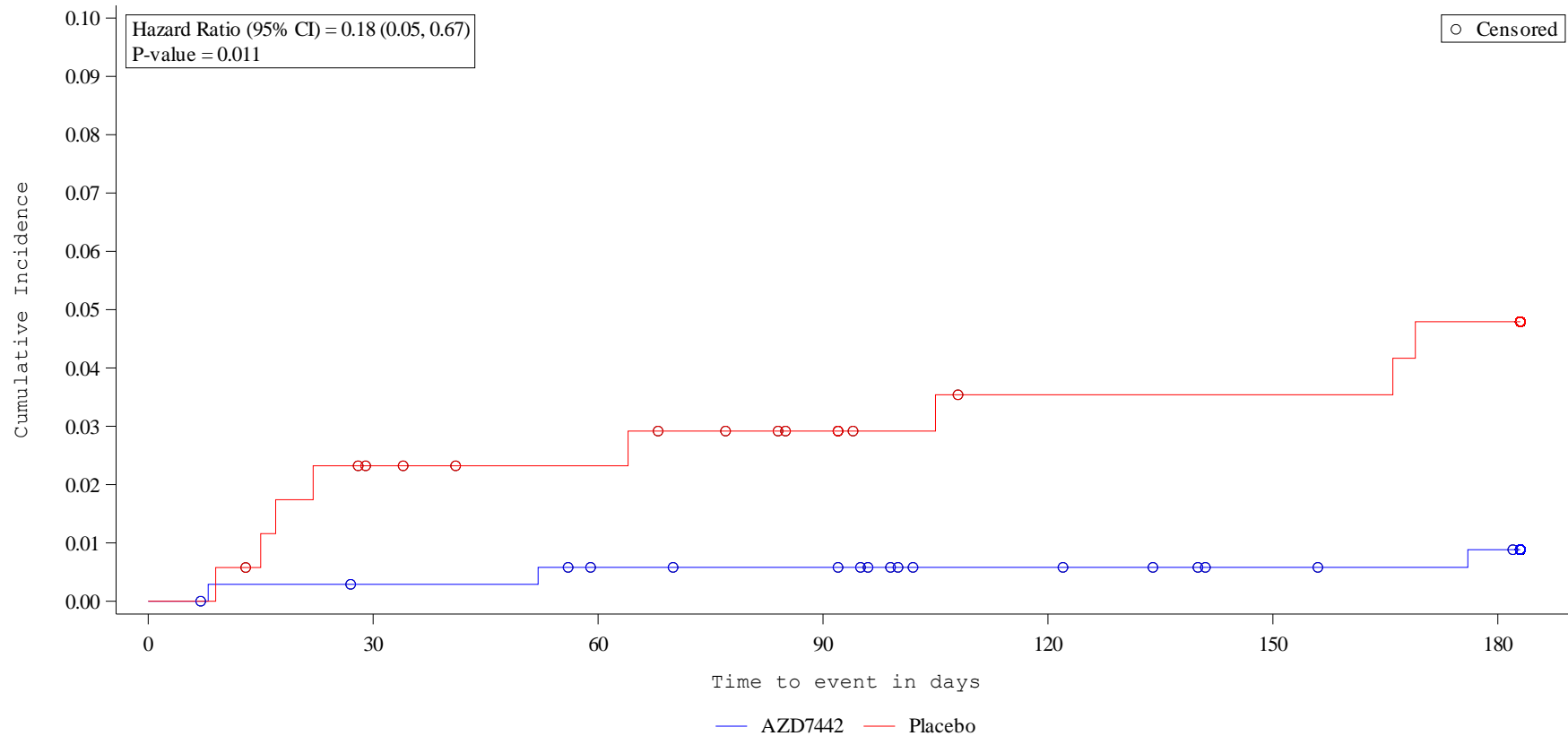
Hinsichtlich des Endpunktes Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183 traten bei 0,9% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 4,6% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,66]; p-Wert: 0,010).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Zeit bis zu COVID-19 bis Tag 183 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert ^a
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zum ersten Fall von SARS-CoV-2-RT-PCR-positiver Erkrankung nach Gabe von IMP und vor Tag 183					
PROVENT	3/346 (0,9)	NB [NB; NB]	8/173 (4,6)	NB [NB; NB]	0,18 [0,05; 0,67] 0,011
a: HR und der zugehörige p-Wert wurden mittels Cox-Model stratifiziert nach Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zum ersten Fall von SARS-CoV-2-RT-PCR-positiver Erkrankung nach Gabe von IMP und vor Tag 183 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (HR [95%-KI]: 0,18 [0,05; 0,67]; p-Wert: 0,011).

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



	Number at Risk							
AZD7442	346	343	340	339	333	329	327	326
Placebo	173	166	164	159	154	154	152	152

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis COVID-19 bis Tag 183 (VO-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366						
PROVENT	22/346 (6,4)	19/173 (11,0)	0,54 [0,29; 0,99]	0,55 [0,29; 1,05]	-4,61 [-9,93; 0,71]	0,047
a: Das RR sowie der zugehörige p-Wert basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe und Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) als Kovariaten. Das OR und die ARR werden anhand der CMH-Methode stratifiziert nach Alter berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

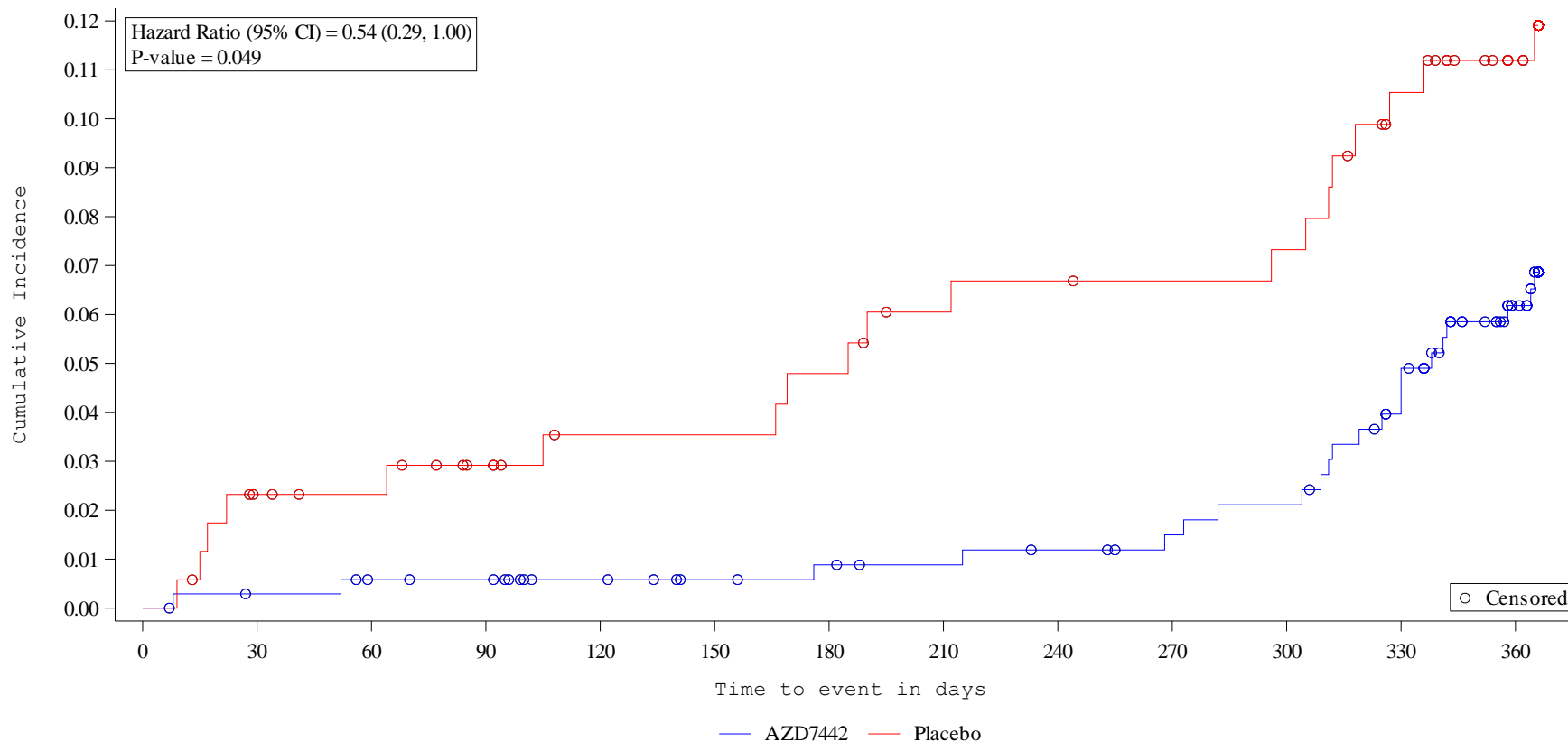
Hinsichtlich des Endpunktes Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366 traten bei 6,4% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 11,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 0,54 [0,29; 0,99]; p-Wert: 0,047).

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Zeit bis zu COVID-19 bis Tag 366 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert ^a
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zum ersten Fall von SARS-CoV-2-RT-PCR-positiver Erkrankung nach Gabe von IMP und vor Tag 366					
PROVENT	22/346 (6,4)	NB [NB; NB]	19/173 (11,0)	NB [NB; NB]	0,54 [0,29; 1,00] 0,049
a: HR und der zugehörige p-Wert wurden mittels Cox-Model stratifiziert nach Alter (<60 Jahre vs.) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zum ersten Fall von SARS-CoV-2-RT-PCR-positiver Erkrankung nach Gabe von IMP und vor Tag 366 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (HR [95%-KI]: 0,54 [0,29; 1,00]; p-Wert: 0,049).

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



	Number at Risk													
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	369
AZD7442	346	343	340	339	333	329	327	325	323	320	318	308	279	269
Placebo	173	166	164	159	154	154	152	148	147	146	145	137	126	123

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis COVID-19 bis Tag 366 (VO-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung						
PROVENT	0/346 (0,0)	0/173 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
a: Das RR sowie der zugehörige p-Wert basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe und Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) als Kovariaten. Das OR und die ARR werden anhand der CMH-Methode stratifiziert nach Alter berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Endpunktes Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung traten in der VO-Population keine Ereignisse auf.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit COVID-19-spezifischen Symptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Kurzatmigkeit						
PROVENT	4/24 (16,7)	9/17 (52,9)	0,07 [0,02; 0,29]	0,17 [0,04; 0,73]	-37,33 [-65,31; -9,36]	<0,001
Schwierigkeiten beim Atmen						
PROVENT	3/24 (12,5)	6/17 (35,3)	0,28 [0,06; 1,35]	0,28 [0,06; 1,31]	-22,27 [-48,98; 4,44]	0,113
Schüttelfrost						
PROVENT	4/24 (16,7)	7/17 (41,2)	0,07 [0,02; 0,34]	0,24 [0,05; 1,11]	-26,33 [-53,39; 0,74]	<0,001
Husten						
PROVENT	8/24 (33,3)	9/17 (52,9)	0,26 [0,07; 0,93]	0,42 [0,12; 1,54]	-20,85 [-51,29; 9,60]	0,038
Müdigkeit						
PROVENT	8/24 (33,3)	9/17 (52,9)	0,27 [0,06; 1,21]	0,44 [0,12; 1,59]	-19,78 [-50,26; 10,71]	0,087
Muskelschmerzen						
PROVENT	4/24 (16,7)	8/17 (47,1)	0,08 [0,02; 0,37]	0,20 [0,04; 0,90]	-31,83 [-59,47; -4,19]	0,001

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

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Körperliche Schmerzen						
PROVENT	5/24 (20,8)	7/17 (41,2)	0,15 [0,03; 0,84]	0,34 [0,08; 1,42]	-21,67 [-49,85; 6,51]	0,031
Kopfschmerzen						
PROVENT	5/24 (20,8)	9/17 (52,9)	0,12 [0,03; 0,46]	0,23 [0,06; 0,91]	-32,68 [-61,51; -3,85]	0,002
Verlust des Geschmackssinns						
PROVENT	2/24 (8,3)	4/17 (23,5)	0,19 [0,02; 1,48]	0,22 [0,03; 1,65]	-16,99 [-39,22; 5,25]	0,113
Verlust des Geruchssinns						
PROVENT	2/24 (8,3)	4/17 (23,5)	0,19 [0,02; 1,48]	0,22 [0,03; 1,65]	-16,99 [-39,22; 5,25]	0,112
Halsschmerzen						
PROVENT	4/24 (16,7)	7/17 (41,2)	0,10 [0,01; 0,75]	0,27 [0,06; 1,18]	-25,26 [-53,01; 2,49]	0,025
Verstopfte Nase						
PROVENT	4/24 (16,7)	7/17 (41,2)	0,09 [0,02; 0,42]	0,24 [0,05; 1,11]	-26,33 [-53,39; 0,74]	0,003
Laufende Nase						
PROVENT	5/24 (20,8)	7/17 (41,2)	0,17 [0,02; 1,27]	0,38 [0,10; 1,50]	-20,60 [-49,40; 8,20]	0,083
Übelkeit						
PROVENT	3/24 (12,5)	4/17 (23,5)	0,29 [0,04; 2,00]	0,35 [0,06; 2,16]	-13,40 [-36,41; 9,61]	0,211
Erbrechen						
PROVENT	2/24 (8,3)	1/17 (5,9)	1,49 [0,15; 14,79]	1,30 [0,10; 16,23]	1,67 [-13,90; 17,24]	0,733
Diarrhö						
PROVENT	3/24 (12,5)	2/17 (11,8)	1,32 [0,20; 8,66]	1,08 [0,16; 7,43]	0,82 [-19,44; 21,08]	0,770
Appetitlosigkeit						
PROVENT	4/24 (16,7)	3/17 (17,6)	NB ^b	0,57 [0,08; 4,30]	-5,38 [-25,04; 14,28]	NB ^b
Verwirrtheit						
PROVENT	2/24 (8,3)	2/17 (11,8)	0,28 [NB; 3,82]	0,44 [0,05; 4,37]	-5,98 [-23,55; 11,60]	0,207

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Erhöhte Sauerstoff-Zufuhr						
PROVENT	0/24 (0,0)	0/17 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline						
PROVENT	0/24 (0,0)	1/17 (5,9)	0,46 [NB; 18,03]	0,16 [0,01; 4,58]	-6,58 [-18,36; 5,21]	0,316
<p>a: Das RR sowie der zugehörige p-Wert basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe und Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) als Kovariaten. Das OR und die ARR werden anhand der CMH-Methode stratifiziert nach Alter berechnet.</p> <p>b: Das Poisson-Modell konvergierte nicht, sodass keine verlässliche Schätzung möglich ist. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Hinsichtlich des Endpunktes Kurzatmigkeit traten bei 16,7% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 52,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,29]; p-Wert: <0,001).

Hinsichtlich des Endpunktes Schwierigkeiten beim Atmen traten bei 12,5% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 35,3% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,28 [0,06; 1,35]; p-Wert: 0,113).

Hinsichtlich des Endpunktes Schüttelfrost traten bei 16,7% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 41,2% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,34]; p-Wert: <0,001).

Hinsichtlich des Endpunktes Husten traten bei 33,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 52,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 0,26 [0,07; 0,93]; p-Wert: 0,038).

Hinsichtlich des Endpunktes Müdigkeit traten bei 33,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 52,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,27 [0,06; 1,21]; p-Wert: 0,087).

Hinsichtlich des Endpunktes Muskelschmerzen traten bei 16,7% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 47,1% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,37]; p-Wert: 0,001).

Hinsichtlich des Endpunktes körperliche Schmerzen traten bei 20,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 41,2% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,84]; p-Wert: 0,031).

Hinsichtlich des Endpunktes Kopfschmerzen traten bei 20,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 52,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,46]; p-Wert: 0,002).

Hinsichtlich des Endpunktes Verlust des Geschmackssinns traten bei 8,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 23,5% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,19 [0,02; 1,48]; p-Wert: 0,113).

Hinsichtlich des Endpunktes Verlust des Geruchssinns traten bei 8,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 23,5% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,19 [0,02; 1,48]; p-Wert: 0,112).

Hinsichtlich des Endpunktes Halsschmerzen traten bei 16,7% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 41,2% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,75]; p-Wert: 0,025).

Hinsichtlich des Endpunktes verstopfte Nase traten bei 16,7% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 41,2% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,42]; p-Wert: 0,003).

Hinsichtlich des Endpunktes laufende Nase traten bei 20,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 41,2% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,17 [0,02; 1,27]; p-Wert: 0,083).

Hinsichtlich des Endpunktes Übelkeit traten bei 12,5% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 23,5% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,29 [0,04; 2,00]; p-Wert: 0,211).

Hinsichtlich des Endpunktes Erbrechen traten bei 8,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 5,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,49 [0,15; 14,79]; p-Wert: 0,733).

Hinsichtlich des Endpunktes Diarrhö traten bei 12,5% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 11,8% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,32 [0,20; 8,66]; p-Wert: 0,770).

Hinsichtlich des Endpunktes Appetitlosigkeit traten bei 16,7% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 17,6% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Das statistische Poisson-Modell konvergierte nicht, sodass keine verlässliche Schätzung möglich ist. Die Inzidenzen zeigen nur marginale Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Endpunktes Verwirrtheit traten bei 8,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 11,8% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,28 [NB; 3,82]; p-Wert: 0,207).

Hinsichtlich des Endpunktes erhöhte Sauerstoff-Zufuhr traten bei 0,0% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 0,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: NB [NB; NB]; p-Wert: NB).

Hinsichtlich des Endpunktes Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline traten bei 0,0% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 5,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,46 [NB; 18,03]; p-Wert: 0,316).

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.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Aufenthalt in der Notaufnahme – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Aufenthalt in der Notaufnahme

Studie	Operationalisierung
PROVENT	<p><u>Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingtem Aufenthalt in der Notaufnahme</u></p> <p>Im Rahmen des Endpunkts wurden alle Aufenthalte in der Notaufnahme erfasst, für die nach ärztlicher Einschätzung eine COVID-19-Symptomatik primär ursächlich war.</p> <p>Das Vorliegen einer entsprechenden Symptomatik wurde durch eine Prüfärztin oder einen Prüfarzt bewertet und musste dabei nicht den Kriterien zur Symptomatik entsprechen, die im Rahmen des primären Endpunkts Anwendung fanden. Ein positiver RT-PCR-Test auf SARS-CoV-2-Infektion musste nicht vorliegen.</p> <p>Die Analysen der Endpunkte basieren auf der VO-Population.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Aufenthalt in der Notaufnahme 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
PROVENT	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie PROVENT waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse in der Studie PROVENT basiert auf allen randomisierten Patient:innen, welche mindestens eine Dosis IMP erhielten (ausgenommen Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zu Baseline) und die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen (VO-Population). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingtem Aufenthalt in der Notaufnahme ist somit für die Studie PROVENT niedrig.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme						
PROVENT	1/346 (0,3)	0/173 (0,0)	0,50 [0,01; NB]	1,47 [0,06; 36,50]	0,28 [-0,28; 0,85]	0,668
a: Das RR sowie der zugehörige p-Wert basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe und Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) als Kovariaten. Das OR und die ARR werden anhand der CMH-Methode stratifiziert nach Alter berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Nur 0,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und keiner der Patient:innen der Placebo-Gruppe hatten einen COVID-19-bedingten Aufenthalt in der Notaufnahme. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,01; NB]; p-Wert: 0,668).

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.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
PROVENT	<p><u>Übersicht Gesamtraten UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^{a)}) - Gesamtrate SUE^{b)} - Gesamtrate SUE^{b)} (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^{a)}) - Gesamtrate schwerer UE - Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^{a)}) - Gesamtrate nicht-schwerer UE - Abbrüche der Studie aufgrund UE - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE - UE, die zum Tod führen (Mortalität) <p>Zudem werden die Raten an Patient:innen mit UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregraden (UESI, nicht-schwere UESI, schwere UESI und schwerwiegende UESI) ausgewertet. UESI sind in der Studie definiert als Anaphylaxie und andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Immunkomplexerkrankungen, Reaktionen an der Injektionsstelle sowie ischämische Herzerkrankung, Herzversagen und thrombotische Ereignisse. Anaphylaxie sowie Reaktionen an der Injektionsstelle werden zusätzlich separat dargestellt.</p> <p><u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - UE nach SOC und PT - SUE^{b)} nach SOC und PT - Schwere UE nach SOC und PT <p>Eine Darstellung der UE, SUE sowie schwerer UE nach SOC und PT erfolgt, falls in einem der Studienarme bei mindestens 10 Patient:innen Ereignisse auftreten.</p> <p>Alle UE, die bis Tag 457 nach Studienbeginn aufgetreten sind, wurden auf Basis der VO-Population ausgewertet.</p>
	<p>a: Definition der Folgekomplikationen siehe Anhang 4-G.</p> <p>b: Schwerwiegend ist ein UE, wenn es zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie ist oder einen Geburtsfehler zur Folge hat oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis darstellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit 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
PROVENT	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Studie PROVENT fortlaufend ab dem Zeitpunkt, zu dem die Einverständniserklärung unterschrieben wurde, bis zum letzten Besuch bei einer Prüferin oder einem Prüfer (Tag 457).

In der Studie PROVENT waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse in der Studie PROVENT basiert auf allen randomisierten Patient:innen, welche mindestens eine Dosis IMP erhielten (ausgenommen Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zu Baseline) und die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen (VO-Population). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand jeweils wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit ist somit für die Studie PROVENT niedrig.

Die Darstellung der UE, SUE und schweren UE nach SOC und PT erfolgt gemäß den Vorgaben des G-BA. UE (unabhängig vom Schweregrad) werden dargestellt, wenn diese bei mindestens 10% der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind. SUE sowie schwere UE werden dargestellt, wenn diese bei mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind. Zusätzlich werden alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad dargestellt, die bei mindestens 10 Patient:innen und gleichzeitig bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Gesamtrate UE						
PROVENT	251/346 (72,5)	116/173 (67,1)	1,08 [0,96; 1,22]	1,30 [0,87; 1,93]	5,49 [-2,94; 13,93]	0,209
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)						
PROVENT	245/346 (70,8)	108/173 (62,4)	1,13 [0,99; 1,30]	1,46 [0,99; 2,15]	8,38 [-0,28; 17,04]	0,065
Gesamtrate SUE						
PROVENT	35/346 (10,1)	18/173 (10,4)	0,97 [0,57; 1,67]	0,97 [0,53; 1,77]	-0,29 [-5,84; 5,26]	0,918
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)						
PROVENT	32/346 (9,2)	14/173 (8,1)	1,14 [0,63; 2,08]	1,16 [0,60; 2,23]	1,16 [-3,93; 6,24]	0,663
Gesamtrate schwerer UE						
PROVENT	42/346 (12,1)	20/173 (11,6)	1,05 [0,64; 1,73]	1,06 [0,60; 1,86]	0,58 [-5,30; 6,46]	0,848
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)						
PROVENT	38/346 (11,0)	14/173 (8,1)	1,36 [0,76; 2,44]	1,40 [0,74; 2,66]	2,89 [-2,34; 8,12]	0,306
Gesamtrate nicht-schwerer UE						
PROVENT	250/346 (72,3)	113/173 (65,3)	1,11 [0,97; 1,26]	1,38 [0,93; 2,05]	6,94 [-1,58; 15,45]	0,118
Abbrüche der Studie aufgrund UE						
PROVENT	0/346 (0,0)	0/173 (0,0)	0,50 [0,01; 25,16]	0,50 [0,01; 25,34]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,730
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE						
PROVENT	0/346 (0,0)	0/173 (0,0)	0,50 [0,01; 25,16]	0,50 [0,01; 25,34]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,730
UE, die zum Tod führen (Mortalität)						
PROVENT	4/346 (1,2)	2/173 (1,2)	1,00 [0,18; 5,41]	1,00 [0,18; 5,51]	0,00 [-1,95; 1,95]	1,000
a: Die Effektmaße basieren auf einem modellfreien Ansatz mit Nullzellenkorrektur von 0,5 (RR und OR) bzw. 0,0001 (ARR). Der p-Wert wurde mittels Chi ² -Test zum RR berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate UE traten bei 72,5% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 67,1% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,96; 1,22]; p-Wert: 0,209).

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) traten bei 70,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 62,4% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,13 [0,99; 1,30]; p-Wert: 0,065).

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate SUE traten bei 10,1% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 10,4% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,97 [0,57; 1,67]; p-Wert: 0,918).

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) traten bei 9,2% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 8,1% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,63; 2,08]; p-Wert: 0,663).

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate schwerer UE traten bei 12,1% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 11,6% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,64; 1,73]; p-Wert: 0,848).

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) traten bei 11,0% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 8,1% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,36 [0,76; 2,44]; p-Wert: 0,306).

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate nicht-schwerer UE traten bei 72,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 65,3% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,11 [0,97; 1,26]; p-Wert: 0,118).

Hinsichtlich des Endpunktes Abbrüche der Studie aufgrund UE traten bei 0,0% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 0,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,01; 25,16]; p-Wert: 0,730).

Hinsichtlich des Endpunktes Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE traten bei 0,0% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 0,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe

Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,01; 25,16]; p-Wert: 0,730).

Hinsichtlich des Endpunktes UE, die zum Tod führen (Mortalität) traten bei 1,2% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 1,2% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,18; 5,41]; p-Wert: 1,000).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
UESI Gesamt						
PROVENT	22/346 (6,4)	5/173 (2,9)	2,20 [0,85; 5,71]	2,28 [0,85; 6,13]	3,47 [-0,12; 7,05]	0,105
Schwerwiegende UESI						
PROVENT	3/346 (0,9)	0/173 (0,0)	3,51 [0,18; 67,57]	3,54 [0,18; 68,83]	0,87 [-0,11; 1,84]	0,405
Schwere UESI						
PROVENT	3/346 (0,9)	0/173 (0,0)	3,51 [0,18; 67,57]	3,54 [0,18; 68,83]	0,87 [-0,11; 1,84]	0,405
Nicht-schwere UESI						
PROVENT	20/346 (5,8)	5/173 (2,9)	2,00 [0,76; 5,24]	2,06 [0,76; 5,59]	2,89 [-0,61; 6,39]	0,158
Anaphylaxie						
PROVENT	0/346 (0,0)	0/173 (0,0)	0,50 [0,01; 25,16]	0,50 [0,01; 25,34]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,730
Reaktionen an der Injektionsstelle						
PROVENT	19/346 (5,5)	5/173 (2,9)	1,90 [0,72; 5,00]	1,95 [0,72; 5,32]	2,60 [-0,86; 6,06]	0,194
a: Die Effektmaße basieren auf einem modellfreien Ansatz mit Nullzellenkorrektur von 0,5 (RR und OR) bzw. 0,0001 (ARR). Der p-Wert wurde mittels Chi ² -Test zum RR berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Endpunktes UESI Gesamt traten bei 6,4% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 2,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,20 [0,85; 5,71]; p-Wert: 0,105).

Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende UESI traten bei 0,9% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 0,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt

sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 3,51 [0,18; 67,57]; p-Wert: 0,405).

Hinsichtlich des Endpunktes schwere UESI traten bei 0,9% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 0,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 3,51 [0,18; 67,57]; p-Wert: 0,405).

Hinsichtlich des Endpunktes nicht-schwere UESI traten bei 5,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 2,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,00 [0,76; 5,24]; p-Wert: 0,158).

Hinsichtlich des Endpunktes Anaphylaxie traten bei 0,0% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 0,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,01; 25,16]; p-Wert: 0,730).

Hinsichtlich des Endpunktes Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 5,5% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 2,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,90 [0,72; 5,00]; p-Wert: 0,194).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ der Patient:innen mit Ereignis pro Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
UE						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	14/346 (4,0)	12/173 (6,9)	0,58 [0,28; 1,23]	0,57 [0,26; 1,25]	-2,89 [-7,21; 1,43]	0,158
Herzerkrankungen						
Gesamt	16/346 (4,6)	7/173 (4,0)	1,14 [0,48; 2,73]	1,15 [0,46; 2,85]	0,58 [-3,10; 4,25]	0,763
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamt	12/346 (3,5)	2/173 (1,2)	3,00 [0,68; 13,26]	3,07 [0,68; 13,88]	2,31 [-0,19; 4,81]	0,147
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	85/346 (24,6)	37/173 (21,4)	1,15 [0,82; 1,61]	1,20 [0,77; 1,86]	3,18 [-4,43; 10,79]	0,425

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

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Diarrhö	34/346 (9,8)	20/173 (11,6)	0,85 [0,50; 1,43]	0,83 [0,46; 1,50]	-1,73 [-7,44; 3,97]	0,541
Übelkeit	28/346 (8,1)	11/173 (6,4)	1,27 [0,65; 2,50]	1,30 [0,63; 2,67]	1,73 [-2,90; 6,37]	0,483
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	110/346 (31,8)	39/173 (22,5)	1,41 [1,03; 1,94]	1,60 [1,05; 2,44]	9,25 [1,32; 17,18]	0,033
Ermüdung	56/346 (16,2)	20/173 (11,6)	1,40 [0,87; 2,26]	1,48 [0,85; 2,55]	4,62 [-1,52; 10,77]	0,167
Fieber	29/346 (8,4)	9/173 (5,2)	1,61 [0,78; 3,33]	1,67 [0,77; 3,60]	3,18 [-1,23; 7,59]	0,197
Schmerz	23/346 (6,6)	11/173 (6,4)	1,05 [0,52; 2,09]	1,05 [0,50; 2,20]	0,29 [-4,20; 4,77]	0,900
Schüttelfrost	23/346 (6,6)	7/173 (4,0)	1,64 [0,72; 3,75]	1,69 [0,71; 4,02]	2,60 [-1,34; 6,54]	0,239
Asthenie	11/346 (3,2)	4/173 (2,3)	1,38 [0,44; 4,26]	1,39 [0,44; 4,42]	0,87 [-2,04; 3,77]	0,581
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	130/346 (37,6)	57/173 (32,9)	1,14 [0,89; 1,47]	1,22 [0,83; 1,80]	4,62 [-4,04; 13,29]	0,308
COVID-19	43/346 (12,4)	24/173 (13,9)	0,90 [0,56; 1,43]	0,88 [0,52; 1,51]	-1,45 [-7,66; 4,77]	0,643
Harnwegsinfektion	16/346 (4,6)	11/173 (6,4)	0,73 [0,35; 1,53]	0,71 [0,32; 1,57]	-1,73 [-5,99; 2,52]	0,403
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	45/346 (13,0)	21/173 (12,1)	1,07 [0,66; 1,74]	1,08 [0,62; 1,88]	0,87 [-5,15; 6,89]	0,780
Impfkomplikation	13/346 (3,8)	7/173 (4,0)	0,93 [0,38; 2,29]	0,93 [0,36; 2,36]	-0,29 [-3,84; 3,27]	0,872
Untersuchungen						
Gesamt	24/346 (6,9)	11/173 (6,4)	1,09 [0,55; 2,17]	1,10 [0,52; 2,30]	0,58 [-3,94; 5,09]	0,805
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	36/346 (10,4)	12/173 (6,9)	1,50 [0,80; 2,81]	1,56 [0,79; 3,08]	3,47 [-1,50; 8,44]	0,205
Appetit vermindert	14/346 (4,0)	4/173 (2,3)	1,75 [0,58; 5,24]	1,78 [0,58; 5,50]	1,73 [-1,32; 4,79]	0,317
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamt	74/346 (21,4)	38/173 (22,0)	0,97 [0,69; 1,38]	0,97 [0,62; 1,50]	-0,58 [-8,11; 6,95]	0,880

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

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Myalgie	25/346 (7,2)	11/173 (6,4)	1,14 [0,57; 2,25]	1,15 [0,55; 2,39]	0,87 [-3,68; 5,41]	0,715
Arthralgie	18/346 (5,2)	5/173 (2,9)	1,80 [0,68; 4,77]	1,84 [0,67; 5,05]	2,31 [-1,11; 5,73]	0,237
Rücken-schmerzen	15/346 (4,3)	5/173 (2,9)	1,50 [0,55; 4,06]	1,52 [0,54; 4,26]	1,45 [-1,85; 4,74]	0,425
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamt	15/346 (4,3)	5/173 (2,9)	1,50 [0,55; 4,06]	1,52 [0,54; 4,26]	1,45 [-1,85; 4,74]	0,425
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	91/346 (26,3)	39/173 (22,5)	1,17 [0,84; 1,62]	1,23 [0,80; 1,88]	3,76 [-4,01; 11,52]	0,357
Kopf-schmerzen	55/346 (15,9)	26/173 (15,0)	1,06 [0,69; 1,62]	1,07 [0,64; 1,77]	0,87 [-5,71; 7,44]	0,798
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamt	17/346 (4,9)	8/173 (4,6)	1,06 [0,47; 2,41]	1,07 [0,45; 2,52]	0,29 [-3,58; 4,16]	0,885
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamt	20/346 (5,8)	7/173 (4,0)	1,43 [0,62; 3,31]	1,45 [0,60; 3,51]	1,73 [-2,10; 5,56]	0,406
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	101/346 (29,2)	42/173 (24,3)	1,20 [0,88; 1,64]	1,29 [0,85; 1,95]	4,91 [-3,07; 12,90]	0,244
Husten	51/346 (14,7)	25/173 (14,5)	1,02 [0,66; 1,59]	1,02 [0,61; 1,72]	0,29 [-6,15; 6,72]	0,930
Rhinorrhoe	41/346 (11,8)	17/173 (9,8)	1,21 [0,71; 2,06]	1,23 [0,68; 2,24]	2,02 [-3,57; 7,62]	0,493
Schmerzen im Oropharynx	37/346 (10,7)	16/173 (9,2)	1,16 [0,66; 2,02]	1,17 [0,63; 2,18]	1,45 [-3,96; 6,85]	0,610
Nasen-verstopfung	35/346 (10,1)	13/173 (7,5)	1,35 [0,73; 2,48]	1,39 [0,71; 2,69]	2,60 [-2,45; 7,65]	0,339
Dyspnoe	25/346 (7,2)	12/173 (6,9)	1,04 [0,54; 2,02]	1,04 [0,51; 2,13]	0,29 [-4,38; 4,96]	0,904
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamt	34/346 (9,8)	16/173 (9,2)	1,06 [0,60; 1,87]	1,07 [0,57; 2,00]	0,58 [-4,76; 5,91]	0,834
Gefäßerkrankungen						
Gesamt	32/346 (9,2)	11/173 (6,4)	1,45 [0,75; 2,82]	1,50 [0,74; 3,06]	2,89 [-1,86; 7,64]	0,266

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Hypertonie	20/346 (5,8)	8/173 (4,6)	1,25 [0,56; 2,78]	1,27 [0,55; 2,93]	1,16 [-2,82; 5,14]	0,584
a: Die Effektmaße basieren auf einem modellfreien Ansatz mit Nullzellenkorrektur von 0,5 (RR und OR) bzw. 0,0001 (ARR). Der p-Wert wurde mittels Chi ² -Test zum RR berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Endpunktes Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten bei 4,0% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 6,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,58 [0,28; 1,23]; p-Wert: 0,158).

Hinsichtlich des Endpunktes Herzerkrankungen traten bei 4,6% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 4,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,48; 2,73]; p-Wert: 0,763).

Hinsichtlich des Endpunktes Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths traten bei 3,5% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 1,2% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 3,00 [0,68; 13,26]; p-Wert: 0,147).

Hinsichtlich des Endpunktes Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 24,6% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 21,4% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,15 [0,82; 1,61]; p-Wert: 0,425).

Hinsichtlich des Endpunktes Diarrhö traten bei 9,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 11,6% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,85 [0,50; 1,43]; p-Wert: 0,541).

Hinsichtlich des Endpunktes Übelkeit traten bei 8,1% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 6,4% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,27 [0,65; 2,50]; p-Wert: 0,483).

Hinsichtlich des Endpunktes Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 31,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 22,5% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tixa/Cilga (RR [95%-KI]: 1,41 [1,03; 1,94]; p-Wert: 0,033). Dieser Unterschied ist jedoch aufgrund des geringfügigen Effekts gemäß IQWiG-Methoden für nicht-schwere/nicht-schwerwiegende UE nicht klinisch relevant. Die unter dieser SOC

aufgetretenen UE umfassen dabei im Wesentlichen solche, die üblicherweise im Rahmen von Impfungen auftreten können (Ermüdung, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber und Asthenie).

Hinsichtlich des Endpunktes Ermüdung traten bei 16,2% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 11,6% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,40 [0,87; 2,26]; p-Wert: 0,167).

Hinsichtlich des Endpunktes Fieber traten bei 8,4% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 5,2% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,61 [0,78; 3,33]; p-Wert: 0,197).

Hinsichtlich des Endpunktes Schmerz traten bei 6,6% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 6,4% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,52; 2,09]; p-Wert: 0,900).

Hinsichtlich des Endpunktes Schüttelfrost traten bei 6,6% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 4,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,64 [0,72; 3,75]; p-Wert: 0,239).

Hinsichtlich des Endpunktes Asthenie traten bei 3,2% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 2,3% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,38 [0,44; 4,26]; p-Wert: 0,581).

Hinsichtlich des Endpunktes Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 37,6% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 32,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,89; 1,47]; p-Wert: 0,308).

Hinsichtlich des Endpunktes COVID-19 traten bei 12,4% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 13,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,56; 1,43]; p-Wert: 0,643).

Hinsichtlich des Endpunktes Harnwegsinfektion traten bei 4,6% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 6,4% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,73 [0,35; 1,53]; p-Wert: 0,403).

Hinsichtlich des Endpunktes Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen traten bei 13,0% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 12,1% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,07 [0,66; 1,74]; p-Wert: 0,780).

Hinsichtlich des Endpunktes Impfkomplication traten bei 3,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 4,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,93 [0,38; 2,29]; p-Wert: 0,872).

Hinsichtlich des Endpunktes Untersuchungen traten bei 6,9% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 6,4% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,09 [0,55; 2,17]; p-Wert: 0,805).

Hinsichtlich des Endpunktes Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten bei 10,4% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 6,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,50 [0,80; 2,81]; p-Wert: 0,205).

Hinsichtlich des Endpunktes Appetit vermindert traten bei 4,0% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 2,3% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,75 [0,58; 5,24]; p-Wert: 0,317).

Hinsichtlich des Endpunktes Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen traten bei 21,4% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 22,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,97 [0,69; 1,38]; p-Wert: 0,880).

Hinsichtlich des Endpunktes Myalgie traten bei 7,2% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 6,4% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,57; 2,25]; p-Wert: 0,715).

Hinsichtlich des Endpunktes Arthralgie traten bei 5,2% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 2,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,80 [0,68; 4,77]; p-Wert: 0,237).

Hinsichtlich des Endpunktes Rückenschmerzen traten bei 4,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 2,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,50 [0,55; 4,06]; p-Wert: 0,425).

Hinsichtlich des Endpunktes gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) traten bei 4,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 2,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,50 [0,55; 4,06]; p-Wert: 0,425).

Hinsichtlich des Endpunktes Erkrankungen des Nervensystems traten bei 26,3% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 22,5% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,17 [0,84; 1,62]; p-Wert: 0,357).

Hinsichtlich des Endpunktes Kopfschmerzen traten bei 15,9% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 15,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,69; 1,62]; p-Wert: 0,798).

Hinsichtlich des Endpunktes psychiatrische Erkrankungen traten bei 4,9% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 4,6% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,47; 2,41]; p-Wert: 0,885).

Hinsichtlich des Endpunktes Erkrankungen der Nieren und Harnwege traten bei 5,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 4,0% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,43 [0,62; 3,31]; p-Wert: 0,406).

Hinsichtlich des Endpunktes Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten bei 29,2% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 24,3% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,20 [0,88; 1,64]; p-Wert: 0,244).

Hinsichtlich des Endpunktes Husten traten bei 14,7% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 14,5% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,66; 1,59]; p-Wert: 0,930).

Hinsichtlich des Endpunktes Rhinorrhoe traten bei 11,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 9,8% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,21 [0,71; 2,06]; p-Wert: 0,493).

Hinsichtlich des Endpunktes Schmerzen im Oropharynx traten bei 10,7% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 9,2% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,16 [0,66; 2,02]; p-Wert: 0,610).

Hinsichtlich des Endpunktes Nasenverstopfung traten bei 10,1% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 7,5% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt

sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,35 [0,73; 2,48]; p-Wert: 0,339).

Hinsichtlich des Endpunktes Dyspnoe traten bei 7,2% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 6,9% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,04 [0,54; 2,02]; p-Wert: 0,904).

Hinsichtlich des Endpunktes Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten bei 9,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 9,2% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,60; 1,87]; p-Wert: 0,834).

Hinsichtlich des Endpunktes Gefäßerkrankungen traten bei 9,2% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 6,4% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,45 [0,75; 2,82]; p-Wert: 0,266).

Hinsichtlich des Endpunktes Hypertonie traten bei 5,8% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 4,6% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,25 [0,56; 2,78]; p-Wert: 0,584).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 5% der Patient:innen mit Ereignis pro Behandlungsarm bzw. mindestens 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ der Patient:innen mit Ereignis pro Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
SUE						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	12/346 (3,5)	11/173 (6,4)	0,55 [0,25; 1,21]	0,53 [0,23; 1,22]	-2,89 [-7,01; 1,23]	0,136
a: Die Effektmaße basieren auf einem modellfreien Ansatz mit Nullzellenkorrektur von 0,5 (RR und OR) bzw. 0,0001 (ARR). Der p-Wert wurde mittels Chi ² -Test zum RR berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Endpunktes Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 3,5% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 6,4% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,55 [0,25; 1,21]; p-Wert: 0,136).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 5% der Patient:innen mit Ereignis pro Behandlungsarm bzw. mindestens 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ der Patient:innen mit Ereignis pro Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Schwere UE						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	11/346 (3,2)	10/173 (5,8)	0,55 [0,24; 1,27]	0,54 [0,22; 1,29]	-2,60 [-6,54; 1,34]	0,161
a: Die Effektmaße basieren auf einem modellfreien Ansatz mit Nullzellenkorrektur von 0,5 (RR und OR) bzw. 0,0001 (ARR). Der p-Wert wurde mittels Chi ² -Test zum RR berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Endpunktes Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 3,2% der Patient:innen der Tixa/Cilga-Gruppe und bei 5,8% der Patient:innen der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,55 [0,24; 1,27]; p-Wert: 0,161).

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.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

¹⁶ unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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 4-34 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie PROVENT (VO-Population) - I

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
Symptomspezifische Wirksamkeit															
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○	○	○
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○	○	○

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

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-Co V-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Körperliche Schmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schüttelfrost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verstopfte Nase	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Husten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhö	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwierigkeiten beim Atmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Müdigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kopfschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-Co V-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Appetitlosigkeit	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Muskelschmerzen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Übelkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verlust des Geruchssinns	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verlust des Geschmackssinns	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Laufende Nase	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kurzatmigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Halsschmerzen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zusätzliche Sauerstoffgabe	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Verwirrtheit	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a

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

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-Co V-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
Erbrechen	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Aufenthalt in der Notaufnahme															
Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Gesamtraten UE															
Gesamtrate UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-Co V-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
Gesamtrate schwerer UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate nicht-schwerer UE	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Abbrüche der Studie aufgrund UE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
UE, die zum Tod führen (Mortalität)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI															
UESI Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Schwerwiegende UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-Co V-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
Schwere UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht-schwere UESI	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anaphylaxie	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Reaktionen an der Injektionsstelle	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT^c															
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>a: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>b: Subgruppenanalysen für nicht-schwere UE werden nicht durchgeführt, da diese bereits durch die Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE hinreichend abgedeckt sind.</p> <p>c: Es werden nur Ergebnisse zu UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>															

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

Tabelle 4-35 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie PROVENT (VO-Population) - II

Endpunkt	Diabetes	Immunsuppressive Erkrankung	Immunsuppressive Behandlung	Kardiovaskuläre Erkrankung	COPD	Chronische Lebererkrankung	Bluthochdruck	Asthma	Krebs	Raucher	Sichelzellenanämie	COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie	SARS-CoV-2 RT-PCR Status zu Baseline	Hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung
Symptomspezifische Wirksamkeit														
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●
Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Körperliche Schmerzen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schüttelfrost	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verstopfte Nase	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Diabetes	Immunsuppressive Erkrankung	Immunsuppressive Behandlung	Kardiovaskuläre Erkrankung	COPD	Chronische Lebererkrankung	Bluthochdruck	Asthma	Krebs	Raucher	Sichelzellenanämie	COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie	SARS-CoV-2 RT-PCR Status zu Baseline	Hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung
Husten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Diarrhö	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwierigkeiten beim Atmen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Müdigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kopfschmerzen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Appetitlosigkeit	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Muskelschmerzen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Übelkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verlust des Geruchssinns	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verlust des Geschmackssinns	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Diabetes	Immunsuppressive Erkrankung	Immunsuppressive Behandlung	Kardiovaskuläre Erkrankung	COPD	Chronische Lebererkrankung	Bluthochdruck	Asthma	Krebs	Raucher	Sichelzellenanämie	COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie	SARS-CoV-2 RT-PCR Status zu Baseline	Hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung
Laufende Nase	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kurzatmigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Halsschmerzen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zusätzliche Sauerstoffgabe	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Verwirrtheit	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Erbrechen	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Aufenthalt in der Notaufnahme														
Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Gesamtraten UE														
Gesamtrate UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Diabetes	Immunsuppressive Erkrankung	Immunsuppressive Behandlung	Kardiovaskuläre Erkrankung	COPD	Chronische Lebererkrankung	Bluthochdruck	Asthma	Krebs	Raucher	Sichelzellenanämie	COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie	SARS-CoV-2 RT-PCR Status zu Baseline	Hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung
Gesamtrate SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate schwerer UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate nicht-schwerer UE	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Abbrüche der Studie aufgrund UE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
UE, die zum Tod führen (Mortalität)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Diabetes	Immunsuppressive Erkrankung	Immunsuppressive Behandlung	Kardiovaskuläre Erkrankung	COPD	Chronische Lebererkrankung	Bluthochdruck	Asthma	Krebs	Raucher	Sichelzellenanämie	COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie	SARS-CoV-2 RT-PCR Status zu Baseline	Hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung
UESI														
UESI Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht-schwere UESI	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anaphylaxie	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Reaktionen an der Injektionsstelle	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT^c														
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>a: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>b: Subgruppenanalysen für nicht-schwere UE werden nicht durchgeführt, da diese bereits durch die Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE hinreichend abgedeckt sind.</p> <p>c: Es werden nur Ergebnisse zu UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>														

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-36 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-36: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Die Tabellen zu den Ergebnissen der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt werden gegliedert in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.3 dargestellt.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Im Folgenden werden die Interaktions-p-Werte aller Subgruppenanalysen für die Endpunkte der Studie PROVENT bezüglich folgender Merkmale dargestellt:

- Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Abstammung (Schwarze oder Afroamerikaner:innen vs. kaukasisch vs. Andere)
- Ethnie (Hispanisch vs. Nicht-Hispanisch vs. Andere)
- Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung (Ja vs. Nein)
- Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 (Ja vs. Nein)
- Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung (Ja vs. Nein)
- Region (Nordamerika vs. Großbritannien vs. EU)
- Land (USA vs. Großbritannien vs. Belgien vs. Frankreich vs. Spanien)
- COVID-19-Komorbidität (mindestens eine Komorbidität vs. keine Komorbidität)
- BMI (<30 kg/m² vs. ≥30 kg/m²)
- BMI (<40 kg/m² vs. ≥40 kg/m²)
- Chronische Nierenerkrankung (Ja vs. Nein)
- Diabetes (Ja vs. Nein)
- Immunsuppressive Erkrankung (Ja vs. Nein)
- Immunsuppressive Behandlung (Ja vs. Nein)
- Kardiovaskuläre Erkrankung (Ja vs. Nein)
- COPD (Ja vs. Nein)
- Chronische Lebererkrankung (Ja vs. Nein)
- Bluthochdruck (Ja vs. Nein)
- Asthma (Ja vs. Nein)

- Krebs (Ja vs. Nein)
- Raucher (Ja vs. Nein)
- Sichelzellenanämie (Ja vs. Nein)
- COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie (Ja vs. Nein)
- SARS-CoV-2-RT-PCR-Status zu Baseline (Negativ vs. Positiv)
- Hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung (Ja vs. Nein)

Beim Vorliegen einer Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert $<0,05$), werden die Subgruppenanalysen gemäß der Operationalisierung der Endpunkte gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wird insbesondere darauf geachtet, ob die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet oder entgegengerichtet sind.

Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionstest nicht statistisch signifikant ist, werden im Anhang 4-G dargestellt. Ergebnisse zu UE nach SOC und PT werden lediglich dargestellt, wenn der Behandlungsunterschied für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Gemäß der Modulvorlage sind Effektmodifikationen, bei deren Subgruppenanalyse weniger als 10 Patient:innen einfließen, nicht abschätzbar und werden daher nicht dargestellt (5).

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

4.3.1.3.2.1 Symptomspezifische Wirksamkeit – RCT

Tabelle 4-37: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur symptomspezifischen Wirksamkeit der Studie PROVENT (VO-Population) - I

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
Auftreten von COVID-19															
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183	0,700	NB	NB	0,652	NB ^b	NB	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	0,547	NB	NB
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366	0,863	0,283	0,910	0,809	NB	NB	NB ^a	0,874	NB ^a	0,768	NB	0,658	0,199	0,854	0,354
COVID-19-spezifische Symptome															
Körperliche Schmerzen	0,152	NB ^b	NB ^a	0,794	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	0,775	0,722	0,364	NB ^a
Schüttelfrost	0,391	NB ^b	NB ^a	0,911	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	0,819	0,821	0,254	NB ^a
Verstopfte Nase	0,532	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,367	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	0,300	0,155	NB ^a
Husten	0,773	NB	NB ^a	0,932	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,759	NB ^a	NB ^b	NB ^b	0,113	0,108	0,451	NB ^a
Diarrhö	NB ^b	NB ^b	NB ^a	0,803	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	0,472	0,563	NB ^a	NB ^a

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

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
Schwierigkeiten beim Atmen	0,264	NB ^b	NB ^a	0,703	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	0,129	0,849	NB ^a
Müdigkeit	0,310	NB	NB ^a	0,713	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,550	NB ^a	NB ^b	NB ^b	0,053	0,437	0,477	NB ^a
Kopfschmerzen	0,743	NB	NB ^a	0,821	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,717	NB ^a	NB ^b	NB ^b	0,558	0,960	0,094	NB ^a
Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^a
Appetitlosigkeit	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^a
Muskelschmerzen	0,642	NB ^b	NB ^a	0,665	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	0,944	0,901	0,097	NB ^a
Übelkeit	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	0,593	NB ^a	NB ^a
Verlust des Geruchssinns	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	0,973	NB ^a	NB ^a
Verlust des Geschmackssinns	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	0,937	NB ^a	NB ^a
Laufende Nase	0,026	NB	NB ^a	0,063	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,027	NB ^a	NB ^b	NB ^b	0,842	0,949	0,390	NB ^a
Kurzatmigkeit	0,878	NB	NB ^a	0,645	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	0,795	0,979	0,001	NB ^a

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

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
Halsschmerzen	0,076	NB ^b	NB ^a	0,231	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,024	NB ^a	NB ^b	NB ^b	0,777	0,926	0,241	NB ^a
Zusätzliche Sauerstoffgabe	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^a
Verwirrtheit	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^a
Erbrechen	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^b	NB ^b	NB ^b	NB ^a	NB ^a
<p>a: Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da nicht alle Subgruppenkategorien aus mindestens 10 Patient:innen bestehen.</p> <p>b: Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da in allen Subgruppenkategorien weniger als 10 Patient:innen mit Ereignissen waren.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>															

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

Tabelle 4-38: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur symptom-spezifischen Wirksamkeit der Studie PROVENT (VO-Population) - II

Endpunkt	Diabetes	Immunsuppressive Erkrankung	Immunsuppressive Behandlung	Kardiovaskuläre Erkrankung	COPD	Chronische Lebererkrankung	Bluthochdruck	Asthma	Krebs	Raucher	Sichelzellenanämie	COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie	SARS-CoV-2 RT-PCR Status zu Baseline	Hohes Risiko für eine schwere COVID-19
Auftreten von COVID-19														
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183	NB	NB	0,711	NB	NB	0,397	0,790	0,559	0,795	NB	NB ^a	NB	NB ^a	NB
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366	0,442	NB	0,860	NB	0,490	0,335	0,427	0,841	0,491	NB	NB ^a	0,364	NB ^a	0,436
COVID-19-spezifische Symptome														
Körperliche Schmerzen	0,403	NB ^a	0,599	NB ^a	0,045	NB ^a	0,260	0,704	NB	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,770
Schüttelfrost	0,423	NB ^a	0,455	NB ^a	0,026	NB ^a	0,189	0,059	NB	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,446
Verstopfte Nase	0,140	NB ^a	0,789	NB ^a	0,408	NB ^a	0,902	0,501	0,192	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
Husten	0,548	NB ^a	0,444	NB ^a	0,023	NB ^a	0,173	0,083	0,468	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,112
Diarrhö	NB ^a	NB ^a	0,777	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,680	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
Schwierigkeiten beim Atmen	NB ^a	NB ^a	0,952	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	0,791	0,461	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a

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

Endpunkt	Diabetes	Immunsuppressive Erkrankung	Immunsuppressive Behandlung	Kardiovaskuläre Erkrankung	COPD	Chronische Lebererkrankung	Bluthochdruck	Asthma	Krebs	Raucher	Sichelzellenanämie	COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie	SARS-CoV-2 RT-PCR Status zu Baseline	Hohes Risiko für eine schwere COVID-19
Müdigkeit	0,652	NB ^a	0,546	NB ^a	0,094	NB ^a	0,873	0,277	0,464	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,175
Kopfschmerzen	0,014	NB ^a	0,922	NB ^a	<0,001	NB ^a	0,241	0,483	0,227	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,415
Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
Appetitlosigkeit	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
Muskelschmerzen	0,108	NB ^a	0,945	NB ^a	<0,001	NB ^a	0,096	0,512	NB	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,880
Übelkeit	0,079	NB ^a	NB ^b	NB ^a	0,601	NB ^a	0,686	0,931	0,714	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
Verlust des Geruchssinns	NB ^a	NB ^a	0,826	NB ^a	0,005	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
Verlust des Geschmackssinns	NB ^a	NB ^a	0,771	NB ^a	0,007	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
Laufende Nase	0,556	NB ^a	0,280	NB ^a	0,150	NB ^a	0,605	0,796	0,347	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
Kurzatmigkeit	0,063	NB ^a	0,658	NB ^a	<0,001	NB ^a	0,158	0,959	0,131	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,406
Halsschmerzen	0,341	NB ^a	0,192	NB ^a	0,063	NB ^a	0,383	0,564	0,220	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
Zusätzliche Sauerstoffgabe	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a

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

Endpunkt	Diabetes	Immunsuppressive Erkrankung	Immunsuppressive Behandlung	Kardiovaskuläre Erkrankung	COPD	Chronische Lebererkrankung	Bluthochdruck	Asthma	Krebs	Raucher	Sichelzellenanämie	COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie	SARS-CoV-2 RT-PCR Status zu Baseline	Hohes Risiko für eine schwere COVID-19
Verwirrtheit	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
Erbrechen	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^b	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
<p>a: Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da nicht alle Subgruppenkategorien aus mindestens 10 Patient:innen bestehen.</p> <p>b: Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da in allen Subgruppenkategorien weniger als 10 Patient:innen mit Ereignissen waren.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>														

Für die symptom-spezifische Wirksamkeit ergeben sich statistisch signifikante Interaktionsterme hinsichtlich Alter (Trennpunkt 60 Jahre), erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2, BMI (Trennpunkt 40 kg/m²), Diabetes sowie COPD. Aufgrund der zu kleinen Größe in einem Subgruppenmerkmal (<10 Patient:innen) bzw. der zu geringen Ereignisrate (<10 Ereignisse in einem Subgruppenmerkmal) sind die Subgruppenanalysen nicht sinnvoll interpretierbar und werden daher ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Weitere Subgruppenanalysen ohne potenziell relevanter Effektmodifikation werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2 Aufenthalt in der Notaufnahme – RCT

Für den Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

4.3.1.3.2.3 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-39: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie PROVENT (VO-Population) - I

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
Gesamtraten UE															
Gesamtrate UE	0,204	0,951	0,054	0,358	0,546	0,565	NB ^a	0,390	0,912	0,855	0,773	0,472	0,491	0,577	0,444
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,244	0,824	0,071	0,195	0,647	0,525	NB ^a	0,814	0,954	0,620	0,800	0,279	0,078	0,378	0,358
Gesamtrate SUE	0,418	0,617	0,175	0,150	0,844	0,078	NB ^a	0,648	0,559	0,404	0,523	0,712	0,550	0,864	0,709
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,530	0,371	0,123	0,108	0,623	0,099	NB ^a	0,285	0,622	0,452	0,819	0,827	0,918	0,625	0,913
Gesamtrate schwerer UE	0,758	0,310	0,641	0,165	0,563	0,317	NB ^a	0,571	0,590	0,618	0,804	0,944	0,772	0,719	0,731
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,633	0,758	0,491	0,126	0,941	0,591	NB ^a	0,380	0,694	0,869	0,988	0,655	0,777	0,419	0,682

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

Endpunkt	Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung	Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-Co V-2	Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung	Region	Land	COVID-19-Komorbidität	BMI (≥30 kg/m ²)	BMI (≥40 kg/m ²)	Chronische Nierenerkrankung
UE, die zum Tod führen (Mortalität)	0,516	0,783	0,862	0,966	0,855	0,832	NB ^a	0,775	0,832	0,403	0,807	0,704	0,945	0,917	0,580
UESI															
UESI Gesamt	0,595	0,198	0,676	0,753	0,263	0,690	NB ^a	0,301	0,548	0,450	0,661	0,123	0,292	0,600	0,824
Schwerwiegende UESI	0,840	0,755	0,301	0,421	0,841	0,505	NB ^a	0,421	0,495	0,846	0,952	0,777	0,369	0,537	0,437
Schwere UESI	0,840	0,755	0,301	0,421	0,841	0,505	NB ^a	0,421	0,495	0,846	0,952	0,777	0,369	0,537	0,437
Reaktionen an der Injektionsstelle	0,572	0,157	0,747	0,992	0,343	0,765	NB ^a	0,230	0,599	0,302	0,454	0,081	0,217	0,659	0,743
UE nach SOC und PT															
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,029	0,208	0,407	0,831	0,025	0,662	0,868	0,304	0,657	0,955	0,968	0,971	0,528	0,111	0,889
<p>a: Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da nicht alle Subgruppenkategorien aus mindestens 10 Patient:innen bestehen.</p> <p>b: Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da in allen Subgruppenkategorien weniger als 10 Patient:innen mit Ereignissen waren.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>															

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

Tabelle 4-40: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie PROVENT (VO-Population) - II

Endpunkt	Diabetes	Immunsuppressive Erkrankung	Immunsuppressive Behandlung	Kardiovaskuläre Erkrankung	COPD	Chronische Lebererkrankung	Bluthochdruck	Asthma	Krebs	Raucher	Sichelzellenanämie	COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie	SARS-CoV-2 RT-PCR Status zu Baseline	Hohes Risiko für eine schwere COVID-19
Gesamtraten UE														
Gesamtrate UE	0,561	0,126	0,767	0,954	0,147	0,102	0,762	0,492	0,936	0,827	NB ^a	0,131	NB ^a	0,930
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,664	0,155	0,740	0,614	0,119	0,146	0,847	0,416	0,582	0,805	NB ^a	0,087	NB ^a	0,746
Gesamtrate SUE	0,462	0,526	0,556	0,865	0,069	0,094	0,322	0,638	0,214	0,988	NB ^a	0,111	NB ^a	0,271
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,902	0,990	0,501	0,750	0,059	0,139	0,518	0,342	0,061	0,843	NB ^a	0,073	NB ^a	0,491
Gesamtrate schwerer UE	0,824	0,475	0,617	0,214	0,465	0,801	0,915	0,554	0,231	0,488	NB ^a	0,195	NB ^a	0,947
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,645	0,871	0,758	0,137	0,255	0,783	0,618	0,837	0,173	0,149	NB ^a	0,333	NB ^a	0,787
UE, die zum Tod führen (Mortalität)	0,638	0,804	0,612	0,556	0,742	0,419	0,176	0,455	1,000	0,529	NB ^a	0,605	NB ^a	0,705

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

Endpunkt	Diabetes	Immunsuppressive Erkrankung	Immunsuppressive Behandlung	Kardiovaskuläre Erkrankung	COPD	Chronische Lebererkrankung	Bluthochdruck	Asthma	Krebs	Raucher	Sichelzellenanämie	COVID-19-Impfung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie	SARS-CoV-2 RT-PCR Status zu Baseline	Hohes Risiko für eine schwere COVID-19
UESI														
UESI Gesamt	0,314	0,271	0,757	0,362	0,424	0,500	0,883	0,625	0,312	0,700	NB ^a	0,786	NB ^a	0,406
Schwerwiegende UESI	0,477	0,449	0,464	0,506	0,399	0,459	0,829	0,721	0,826	0,398	NB ^a	0,355	NB ^a	0,783
Schwere UESI	0,477	0,449	0,464	0,506	0,399	0,459	0,829	0,721	0,826	0,398	NB ^a	0,355	NB ^a	0,783
Reaktionen an der Injektionsstelle	0,379	0,329	0,633	0,294	0,480	0,558	0,907	0,624	0,332	0,614	NB ^a	0,697	NB ^a	0,231
UE nach SOC und PT														
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,210	0,531	0,742	0,285	0,432	0,786	0,179	0,682	0,537	0,211	0,868	0,387	0,868	0,128
a: Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da nicht alle Subgruppenkategorien aus mindestens 10 Patient:innen bestehen. b: Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da in allen Subgruppenkategorien weniger als 10 Patient:innen mit Ereignissen waren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.														

Für die Sicherheit ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich Alter (Trennpunkt 60 Jahre) sowie Abstammung. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen. Subgruppenanalysen mit Effektmodifikation werden im Folgenden dargestellt.

Hinsichtlich der Endpunkte Gesamtrate UE sowie UESI zeigt sich keine statistisch signifikante Interaktion.

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

Tabelle 4-41: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga	Placebo	Behandlungseffekt ^a			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Alter (60)							
PROVENT	<60 Jahre	71/199 (35,7)	18/97 (18,6)	1,92 [1,22; 3,04]	2,43 [1,35; 4,38]	17,12 [6,92; 27,33]	0,005
PROVENT	≥60 Jahre	39/147 (26,5)	21/76 (27,6)	0,96 [0,61; 1,51]	0,95 [0,51; 1,76]	-1,10 [-13,43; 11,23]	0,860
Abstammung							
PROVENT	Kaukasisch	96/264 (36,4)	28/126 (22,2)	1,64 [1,14; 2,35]	2,00 [1,23; 3,26]	14,14 [4,85; 23,43]	0,008
PROVENT	Schwarze oder Afroameri- kaner:innen	4/50 (8,0)	6/28 (21,4)	0,37 [0,12; 1,21]	0,32 [0,08; 1,25]	-13,43 [-30,39; 3,53]	0,101
PROVENT	Andere	8/28 (28,6)	2/15 (13,3)	2,14 [0,52; 8,84]	2,60 [0,48; 14,23]	15,24 [-8,76; 39,24]	0,292
a: Die Effektmaße basieren auf einem modellfreien Ansatz mit Nullzellenkorrektur von 0,5 (RR und OR) bzw. 0,0001 (ARR). Der p-Wert wurde mittels Chi ² -Test zum RR berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich des Endpunktes SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigen sich in den Subgruppen Alter (Trennpunkt 60 Jahre) und Abstammung statistisch signifikante Interaktionen: Für Patient:innen des Merkmals <60 Jahre zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,92 [1,22; 3,04]; p-Wert: 0,0050). Für Patient:innen des Merkmals \geq 60 Jahre zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,61; 1,51]; p-Wert: 0,860).

Für Patient:innen des Merkmals kaukasisch (Subgruppe: Abstammung) zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,64 [1,14; 2,35]; p-Wert: 0,008). Für Patient:innen der weiteren Merkmale der Subgruppe Abstammung zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da die signifikanten Interaktionsterme auf unterschiedliche Subgruppen verteilt sind sowie eine medizinische Rationale fehlt, wird von zufälligen Beobachtungen und keinen fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Da es zu keiner relevanten Effektmodifikation kam, gelten abgeleitete Aussagen zum Zusatznutzen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zur Präexposition prophylaxe einer COVID-19-Erkrankung, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen.

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).

Studienbezeichnung	Quelle
PROVENT (D8850C00002)	Studienbericht: (12) Registereinträge: (6-10) Publikation: (11)

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 4-42: 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 4-43: 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 4-44: 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 4-45: 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 4-46: 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 4-47: 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 4-48: 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 4-49: 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 4-50: 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 4-51: 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 4-52: 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.

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet beruht auf der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie PROVENT (87 Zentren mit mehr als 5.000 randomisierten Patient:innen). Die Beobachtungsdauer betrug in der Studie PROVENT 457 Tage. Abgeleitet vom Studiendesign und den Informationen zur Durchführung weist die Studie PROVENT die Evidenzstufe 1b auf.

Die Teilnehmer:innen der Studie waren erwachsene Frauen und Männer mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen oder mit einem erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion. Im vorliegenden Dossier wird die bewertungsrelevante VO-Population dargestellt. Die VO-Population beinhaltet Patient:innen aus dem FPAS (alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis IMP ausgenommen Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zu Baseline), bei denen zu Studienbeginn eine Immunschwäche bzw. ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende COVID-19-Impfantwort infolge einer immunsuppressiven Erkrankung und/oder Therapie vorlag. Zudem umfasst die VO-Population Patient:innen mit einer Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfungen und gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf.

Verzerrungspotenzial/Validität der Endpunkte

Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität sowie Sicherheit herangezogen.

Sowohl die Patient:innen als auch die Prüfer:innen waren in der Studie bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patient:innen in den beiden Behandlungsarmen gewährleistet war. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patient:innen hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Das Verzerrungspotenzial kann jeweils sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden (Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.1.3). Demnach liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen. Die Studienergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung herangezogenen Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf den Allgemeinen Methoden des IQWiG

Version 6.1 (5). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Ableitung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inklusive Angabe von 95%-KI, nomineller p-Werte statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten, bzw. den 95%-KI, ohne dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte.

Aufgrund der hohen Qualität der Studie PROVENT, die der Evidenzstufe 1b entspricht, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie der validen Endpunkte kann auf Basis der Studie ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

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.

Seit Ende 2019 zirkuliert SARS-CoV-2 weltweit pandemisch (27-32). Leitsymptome einer SARS-CoV-2-Infektion sind Fieber, Husten, Schnupfen, Atemnot, starker Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Geruchs- und Geschmackseinschränkungen, aber auch Kopf- und Gliederschmerzen, Diarrhö, abdominelle Beschwerden oder Halsschmerzen (33). Bei schweren Verläufen kann es zu einer pulmonalen Erkrankung mit Pneumonie-ähnlichen

Symptomen und daran anschließend unter Umständen zu einer Hyperinflammation kommen. In besonders schweren Fällen können zudem akutes Lungenversagen, Lungenembolien, eine Sepsis oder Multiorganversagen auftreten.

Nach Angaben des RKI mussten im Zuge der COVID-19-Pandemie alleine in Deutschland bisher mindestens 940.201 Patient:innen wegen COVID-19 stationär behandelt werden (Stand: 12.04.2023) (34). Insgesamt sind in Deutschland seit Ausbruch der Pandemie 171.597 Menschen an COVID-19 verstorben (Stand: 12.04.2023) (34). Dabei zeigte sich, dass es trotz des breiten Einsatzes von Impfstoffen immer noch zu einer relevanten Anzahl an Todesfällen im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion kommt und einzelne Patient:innengruppen als besonders schützenswert betrachtet werden müssen.

Die VO-Population des vorliegenden Dossiers stellt dabei eine der besonders schützenswerten Patient:innengruppen dar. Diese Patient:innen haben bezüglich einer SARS-CoV-2-Infektion ein besonders hohes Risiko einen schweren Verlauf zu erleiden, da sie im Rahmen einer aktiven Immunisierung möglicherweise keinen ausreichenden Immunschutz gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion aufbauen können oder da bei ihnen eine Kontraindikation gegen die Impfung und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf vorliegt. Zudem stellen viele der zugrunde liegenden Erkrankungen auch abseits ihrer nachteiligen Wirkung auf die Funktionalität des Immunsystems einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf dar. Aufgrund dessen stellt die Präexposition prophylaxe, insbesondere für diese Patient:innen, eine unerlässliche Maßnahme zur Reduktion des Risikos für COVID-19 und einen schweren COVID-19-Verlauf dar.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Zur Nutzenbewertung wird die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie PROVENT herangezogen. Die Studienmedikation umfasste 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab oder Placebo. Die Patient:innen wurden zulassungskonform behandelt und die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT.

In die Studie PROVENT wurden erwachsene Patient:innen mit erhöhtem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen und/oder erhöhtem Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen. Als Teilpopulation des FPAS der Studie PROVENT wurde die bewertungsrelevante VO-Population betrachtet, hinsichtlich deren Charakteristika man grundsätzlich davon ausgehen kann, dass diese relevante Risikofaktoren für eine unzureichende Immunantwort aufweist oder eine Kontraindikation gegen die Impfung und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf vorliegt und die somit der Population entspricht, für die der primäre Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Versorgungsalltag erwartet wird (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) (1).

Die VO-Population der Studie PROVENT entspricht auch in ihren demografischen Baseline-Charakteristika der Population der Patient:innen mit Risikofaktoren für eine unzureichende Immunantwort nach SARS-CoV-2-Impfung oder mit einer Kontraindikation gegen die Impfung und gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren

COVID-19-Verlauf in Deutschland. Zudem weist Tixagevimab/Cilgavimab eine lange Schutzdauer von mindestens sechs Monaten und eine ausreichende in-vitro-Neutralisationsaktivität gegen viele verschiedene Sublinien der Omikron-Variante, inklusive der Omikron-Sublinie BA.4 und der ursprünglichen Omikron-Sublinien BA.2 und BA.5, auf (16, 18, 21-26). Insgesamt sind die Ergebnisse der VO-Population der Studie PROVENT daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In die Studie PROVENT wurden Patient:innen ab 18 Jahre eingeschlossen, die Zulassung im Anwendungsgebiet ist für Patient:innen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erfolgt. Die EMA hat in diesem Zusammenhang für Tixagevimab/Cilgavimab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt. Grundlage der Entscheidung sind die Ergebnisse von Populations-Pharmakokinetik-Modellen und Simulationen, die beim empfohlenen Dosierungsschema vergleichbare Serumexpositionen von Tixagevimab und Cilgavimab bei Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erwarten lassen, wie sie bei Erwachsenen eines ähnlichen Gewichts beobachtet werden (35). Da davon ausgegangen werden kann, dass sich weder der Wirkmechanismus noch die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Tixagevimab/Cilgavimab zwischen Erwachsenen und Jugendlichen unterscheiden, kann die vorliegende Evidenz zu erwachsenen Patient:innen aus der Studie PROVENT auf Patient:innen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg übertragen werden. Aufgrund der sehr großen Sicherheitsmarge, die sich aus den Phase-1-Studien ergibt, in denen etwa das 12-fache der zugelassenen Dosis verabreicht wurde, ist die Sicherheit von Tixagevimab/Cilgavimab auch bei der zu erwartenden geringfügig höheren Exposition bei Jugendlichen gewährleistet (35). Auch der Pathomechanismus und das zu verhindernde Krankheitsbild ist zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar (36, 37).

Wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, ist die Studie PROVENT für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen geeignet, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis eingestuft werden kann.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Die vorgelegten Analysen zum finalen Datenschnitt vom 22.02.2023 berichten die Ergebnisse zur Wirksamkeit zu Tag 183 und Tag 366 sowie die Ergebnisse zur Sicherheit bis Tag 457. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wird für jeden Endpunkt mit statistisch signifikantem Ergebnis basierend auf der VO-Population der randomisierten, verblindeten Studie PROVENT in Tabelle 4-53 zusammengefasst.

Tabelle 4-53: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie PROVENT (VO-Population)

Endpunkt	Tixa/Cilga vs. Placebo n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Auftreten von COVID-19		
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183	3/346 (0,9) vs. 8/173 (4,6) RR: 0,17 [0,05; 0,66]; 0,010	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366	22/346 (6,4) vs. 19/173 (11,0) RR: 0,54 [0,29; 0,99]; 0,047	
COVID-19-spezifische Symptome^a		
Kurzatmigkeit	4/24 (16,7) vs. 9/17 (52,9) RR: 0,07 [0,02; 0,29]; <0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schüttelfrost	4/24 (16,7) vs. 7/17 (41,2) RR: 0,07 [0,02; 0,34]; <0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Husten	8/24 (33,3) vs. 9/17 (52,9) RR: 0,26 [0,07; 0,93]; 0,038	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Muskelschmerzen	4/24 (16,7) vs. 8/17 (47,1) RR: 0,08 [0,02; 0,37]; 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Körperliche Schmerzen	5/24 (20,8) vs. 7/17 (41,2) RR: 0,15 [0,03; 0,84]; 0,031	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Kopfschmerzen	5/24 (20,8) vs. 9/17 (52,9) RR: 0,12 [0,03; 0,46]; 0,002	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Halsschmerzen	4/24 (16,7) vs. 7/17 (41,2) RR: 0,10 [0,01; 0,75]; 0,025	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Verstopfte Nase	4/24 (16,7) vs. 7/17 (41,2) RR: 0,09 [0,02; 0,42]; 0,003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit		
Zu den Gesamtraten von UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Tod führen (Mortalität) lag in keiner der Kategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Tabelle 4-29)		Kein Zusatznutzen belegt
UE nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	110/346 (31,8) vs. 39/173 (22,5) RR: 1,41 [1,03; 1,94]; 0,033	Kein Zusatznutzen belegt
a: Die Raten beziehen sich auf alle Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Mortalität

Informationen zur Mortalität waren kein eigenständiger Wirksamkeits-Endpunkt der Studie und wurden aus den Sicherheitsdaten extrahiert.

Morbidität

Der individuelle Verlauf der COVID-19-Erkrankung ist von unterschiedlichen Faktoren, wie beispielsweise dem Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, der individuellen Immunität gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion oder der allgemeinen Funktionalität des Immunsystems abhängig. Bei Fortschreiten der Erkrankung, kann sich ein schwerer Krankheitsverlauf mit schwerwiegender Symptomatik und einem hohen Risiko für Komplikationen entwickeln. Die Patient:innen erleiden häufig eine ausgeprägte Lungenentzündung, die mit der Zerstörung des Lungengewebes und einer entsprechenden Vernarbung der Lunge einhergeht. Dabei kommt es zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung des Körpers und schwerer Atemnot. Im Kontext kritischer Verläufe kann es zu einem akuten Lungenversagen, Lungenembolien, einer Sepsis oder einem Multiorganversagen kommen.

Zwar steht mittlerweile eine Reihe an Wirkstoffen zur Therapie einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion in den unterschiedlichen Stadien der Erkrankung zur Verfügung, die Prävention eines schweren Verlaufs ist jedoch der reaktiven Therapie eines solchen immer vorzuziehen. Das ist auch das Ziel im vorliegenden Anwendungsgebietes, weil dies in der Regel mit einer deutlich geringeren Belastung für die Patient:innen einhergeht. Außerdem gestaltet sich die Therapie eines schweren Verlaufs vor dem Hintergrund einer oder mehrerer Grunderkrankungen, eines dysfunktionalen Immunsystems und einer ggf. umfassenden Komedikation schwieriger und/oder verläuft seltener erfolgreich als bei ansonsten Gesunden.

Daher ist es insbesondere für immungeschwächte Patient:innen, die ein erhöhtes Risiko für ein serologisches Impfversagen besitzen, sowie für Patient:innen mit einer Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe und gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf relevant, eine COVID-19-Erkrankung zu vermeiden und so einem potenziell schweren Verlauf vorbeugen zu können.

Auftreten von COVID-19

Das Ziel der COVID-19-Präexpositionsprophylaxe ist das Verhindern des Auftretens einer COVID-19-Erkrankung. Dies ist besonders für die vulnerablen Patient:innen bedeutsam, die infolge einer immunsuppressiven Erkrankung und/oder Therapie durch COVID-19-Impfungen möglicherweise keine ausreichende Immunität bzw. Schutz gegen SARS-CoV-2 aufbauen können und dadurch ein deutlich höheres Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf besitzen.

Die Operationalisierung des Endpunkts Auftreten von COVID-19 in der Studie PROVENT setzt das Vorhandensein einer für COVID-19 typischen Symptomatik (z. B. Fieber, Kurzatmigkeit, Schwierigkeiten beim Atmen, Schüttelfrost, Husten) (siehe Tabelle 4-16) sowie einen positiven RT-PCR-Test auf SARS-CoV-2 zum Erreichen des Endpunkts voraus.

Für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183** zeigte sich in der VO-Population der Studie PROVENT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mit einer Reduktion des Risikos um 83% zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zVT (RR [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,66]; p=0,010). Dabei kam es bei 0,9% der Patient:innen in der Tixagevimab/Cilgavimab-Gruppe und bei 4,6% der Patient:innen in der Placebo-Gruppe zu einer Erkrankung an COVID-19. Eine Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab kann demnach das Risiko der Patient:innen der VO-Population für eine COVID-19-Erkrankung um mehr 80% reduzieren. Diese Patient:innen sind in der Folge deutlich seltener dem Risiko eines schweren Verlaufs ausgesetzt.

Hinsichtlich des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366** zeigte sich in der VO-Population der Studie PROVENT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mit einer Risikoreduktion von 46% zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der zVT (RR [95%-KI]: 0,54 [0,29; 0,99]; p=0,047) und zeigt damit konsistent den patientenrelevanten Vorteil durch die Präexpositionsprophylaxe.

Die Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab bezüglich des **Endpunkts Anteil an Patient:innen mit COVID-19** stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung

Die Operationalisierung des Endpunkts Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung in der Studie PROVENT setzt das Vorhandensein einer für schwere COVID-19-Verläufe typischen Symptomatik (Pneumonie und/oder Hypoxämie und/oder ein Score von mindestens 5 auf der klinischen Progressionsskala der WHO) (siehe Tabelle 4-16) sowie einen positiven RT-PCR-Test auf SARS-CoV-2 zum Erreichen des Endpunkts voraus.

Im Rahmen des Endpunktes **Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung** traten in der VO-Population keine Ereignisse auf, folglich zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Anteil an Patient:innen mit COVID-19-spezifischen Symptomen bis Tag 28 nach bestätigter COVID-19-Erkrankung

Im Rahmen des Endpunkts wurden über einen Zeitraum von 28 Tagen die Symptome von Patient:innen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19-typischer Symptomatik abgefragt. Dabei zeigten sich für die Symptome **Kurzatmigkeit** (RR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,29]; p-Wert: <0,001), **Schüttelfrost** (RR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,34]; p-Wert: <0,001), **Husten** (RR [95%-KI]: 0,26 [0,07; 0,93]; p-Wert: 0,038), **Muskelschmerzen** (RR [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,37]; p-Wert: <0,001), **körperliche Schmerzen** (RR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,84]; p-Wert: 0,031), **Kopfschmerzen** (RR [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,46]; p-Wert: 0,002), **Halsschmerzen** (RR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,75]; p-Wert: 0,025) sowie **verstopfte**

Nase (RR [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,42]; p-Wert: 0,003) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab.

Für weitere abgefragte Symptome (**Schwierigkeiten beim Atmen, Müdigkeit, Verlust des Geschmacks- bzw. Geruchssinns, laufende Nase, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verwirrtheit, Steigerung der Sauerstoff-Zufuhr bei Patient:innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zu Baseline und zusätzlicher Sauerstoff**) zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Für die Symptome Husten und körperliche Schmerzen ergibt sich basierend auf den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 6.1 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Die Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab bezüglich des Auftretens insbesondere der **Symptome Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen** sowie **verstopfte Nase** stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Für diese Endpunkte ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme

Im Rahmen des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufenthalten in der Notaufnahme** zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

Neben der Wirksamkeit stellt die Sicherheit der Anwendung eines Arzneimittels einen elementaren Bestandteil des patientenrelevanten Nutzens eines Arzneimittels dar. Dabei muss berücksichtigt werden, dass das vorliegende Anwendungsgebiet und die PROVENT-Studie auch Patient:innen umfasst, die schwere Vorerkrankungen haben. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgt dabei nach internationalen Standards (Good Clinical Practice, ICH E6) (4).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Für keinen der Endpunkte zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (**Gesamtrate UE** (RR [95%-KI]: 1,08 [0,96; 1,22]; p-Wert: 0,209), **Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)** (RR [95%-KI]: 1,13 [0,99; 1,30]; p-Wert: 0,065), **Gesamtrate SUE** (RR [95%-KI]: 0,97 [0,57; 1,67]; p-Wert: 0,918), **Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)** (RR [95%-KI]: 1,14 [0,63; 2,08]; p-Wert: 0,663), **Gesamtrate schwerer UE** (RR [95%-KI]: 1,05 [0,64; 1,73]; p-Wert: 0,848), **Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)** (RR [95%-KI]: 1,36 [0,76; 2,44]; p-Wert: 0,306), **Gesamtrate nicht-schwerer UE** (RR [95%-KI]: 1,11 [0,97; 1,26]; p-Wert: 0,118), **Abbrüche der Studie aufgrund UE** (RR [95%-KI]: 0,50 [0,01; 25,16]; p-Wert: 0,730), **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE** (RR [95%-KI]: 0,50 [0,01; 25,16]; p-Wert: 0,730) und **UE, die zum Tod führen (Mortalität)** (RR [95%-KI]: 1,00 [0,18; 5,41]; p-Wert: 1,000) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede. Somit zeigten sich keine Nachteile unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab. Alle Analysen wurden

sowohl unter Berücksichtigung als auch unter Ausschluss der Folgekomplikationen von COVID-19 (Definition siehe Anhang 4-G) durchgeführt und dargestellt.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

Für die Endpunkte **UESI Gesamt, schwerwiegende UESI, schwere UESI, nicht-schwere UESI, Anaphylaxie und Reaktionen an der Injektionsstelle** ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Grundsätzlich erfolgt eine Darstellung von UE nach SOC und PT nur für solche SOC und PT, welche in einem der Studienarme bei mindestens 10 Patient:innen aufgetreten waren. Diese sind vollständig in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt. Bei diesen ergab sich für die **SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** unabhängig vom Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (RR [95%-KI]: 1,41 [1,03; 1,94]; p-Wert: 0,033). Dieser Unterschied ist jedoch aufgrund des geringfügigen Effekts gemäß IQWiG-Methoden für nicht-schwere/nicht-schwerwiegende UE nicht klinisch relevant. Die unter dieser SOC aufgetretenen UE umfassen dabei im Wesentlichen solche, die üblicherweise im Rahmen von Impfungen auftreten können (Ermüdung, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber und Asthenie).

Bei allen anderen UE nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für den Endpunkt SUE nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau zeigen sich in der Studie PROVENT bei der VO-Population für die Nutzendimension **Sicherheit** (inklusive Mortalität) keine patientenrelevanten Unterschiede.

Subgruppenanalysen

Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale waren keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten. Daher sind die für die gesamte Studienpopulation beobachteten Ergebnisse auch für alle Subgruppen gültig (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Tixagevimab/Cilgavimab ist das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel zur passiven Immunisierung bzw. Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19. Vor dem Hintergrund des dynamischen SARS-CoV-2-Infektionsgeschehens ist eine wichtige Eigenschaft der Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab, dass die Wirkstoffkombination eine lange Schutzdauer von mindestens sechs Monaten und eine ausreichende in-vitro-Neutralisationsaktivität auch gegen viele verschiedene Sublinien der

Omikron-Variante, inklusive der Omikron-Sublinie BA.4 und der ursprünglichen Omikron-Sublinien BA.2 und BA.5, aufweist (16, 18, 21-26).

Die Zulassung und die Erstattungsfähigkeit von Tixagevimab/Cilgavimab im Rahmen der GKV stellen einen wichtigen Schritt dar, um die VO-Population, die ein erhöhtes Risiko für ein serologisches Impfversagen oder eine Kontraindikation gegen die Impfung bei gleichzeitigem Vorliegen eines erhöhten Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweist und somit im Rahmen einer aktiven Immunisierung möglicherweise keine oder keine ausreichende Immunität gegenüber dem SARS-CoV-2 aufbauen kann, zu schützen. Aufgrund schwerwiegender Vorerkrankungen und/oder immunsuppressiver Therapien weist diese Gruppe ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung auf und ist somit stark auf die Möglichkeit eines Schutzes in Form einer passiven Immunisierung angewiesen.

Für die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie PROVENT zeigen sich in der VO-Population ausschließlich patientenrelevante Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab. So hat eine Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab das Risiko der Patient:innen der besonders vulnerablen VO-Population für das Auftreten einer COVID-19-Erkrankung innerhalb der ersten 183 Tage bzw. 366 Tage nach Verabreichung deutlich gesenkt. Somit kann die potenziell lebensbedrohliche COVID-19-Erkrankung bei einem großen Anteil derjenigen, die daran erkranken würden, nachhaltig und vollständig vermieden werden.

Zusätzlich zeigte sich unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab auch eine deutlich geringere Symptomlast der Erkrankung. So berichteten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich weniger Patient:innen die für COVID-19 typischen Symptome wie Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Husten, Muskelschmerzen, körperliche Schmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, verstopfte Nase oder Appetitlosigkeit.

Zusätzlich zu den deutlichen Vorteilen bei der symptom-spezifischen Wirksamkeit weist die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab in der VO-Population eine gute Sicherheit und Verträglichkeit auf. Den deutlichen Vorteilen in patientenrelevanten Endpunkten stehen damit keinerlei Nachteile gegenüber.

Insgesamt zeigte die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab für die VO-Population der Studie PROVENT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens gegenüber der zVT. Daraus resultiert in der VO-Population für die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleich zur zVT insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

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 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen möglicherweise kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann, sowie Patient:innen, bei denen Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ausgesetzt sind (1).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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 2006²⁰) 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 2006²¹) 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:

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.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) vom 5. April 2023. Verfügbar unter: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/96/regelungstext.pdf?blob=publicationFile&v=2>. [Zugriff am: 12.04.2023]
2. AstraZeneca AB. Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: März 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-164. Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung. 2022.
4. International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Guideline. Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. Verfügbar unter: https://www.gmp-navigator.com/files/guidemgr/E6_R2_Step_4.pdf. [Zugriff am: 15.09.2022]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 09.09.2022]
6. ClinicalTrials.gov. NCT04625725 - Titel: Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult. 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04625725>. [Zugriff am: 04.04.2023]

7. EU Clinical Trials Register. 2020-004356-16 - Titel: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 a [...]. 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004356-16. [Zugriff am: 04.04.2023]
8. ICTRP. NCT04625725 - Titel: Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04625725>. [Zugriff am: 04.04.2023]
9. ICTRP. EUCTR2020-004356-16-GB - Titel: Phase III, double-blinded study using AZD7442 or Placebo for the prevention of COVID-19 disease in adults who have not been exposed to COVID-19 infection. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004356-16-GB>. [Zugriff am: 04.04.2023]
10. ICTRP. EUCTR2020-004356-16-BE - Titel: Phase III, double-blinded study using AZD7442 or Placebo for the prevention of COVID-19 disease in adults who have not been exposed to COVID-19 infection. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004356-16-BE>. [Zugriff am: 04.04.2023]
11. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab–cilgavimab) for prevention of COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200.
12. AstraZeneca AB. Primary Clinical Study Report. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 and AZD1061), for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19. 2022.
13. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung Stand: 25.05.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/21_22.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 30.05.2022]
14. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2).
15. Bundesministerium für Gesundheit. Wie ist der Fortschritt der COVID-19-Impfung? Aktueller Impfstatus (Stand: 04.02.2023). 2023. Verfügbar unter: <https://impfdashboard.de/>. [Zugriff am: 06.02.2023]
16. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Cossmann A, Stankov MV, et al. Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(8):1117-8.
17. Robert-Koch-Institut. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante (Stand 04.01.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.04.2023]
18. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Huang Y, Wang M, et al. Antibody Evasion Properties of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages. *Nature*. 2022;604(7906) 553-6.
19. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nature Medicine*. 2022;28(6):1297-302.

20. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1475-7.
21. Touret F, Baronti C, Pastorino B, Villarroel PMS, Ninove L, Nougairède A, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.5. *Sci Rep.* 2022;12(1):12609.
22. Zhou H, Dcosta BM, Landau NR, Tada T. Resistance of SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Variants to Vaccine-Elicited Sera and Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Viruses.* 2022;14(6):1334.
23. Case JB, Mackin S, Errico J, Chong Z, Madden EA, Whitener B, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *Nat Commun.* 2022;13(1):3824.
24. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature.* 2022;608(7923):593-602.
25. Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, Fujita S, Uriu K, Ito J, et al. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(7):942-3.
26. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Dijokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell.* 2022;185:2422-33.
27. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.
28. Zhou TT, Wei FX. Primary stratification and identification of suspected Corona virus disease 2019 (COVID-19) from clinical perspective by a simple scoring proposal. *Mil Med Res.* 2020;7(1):16.
29. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
30. Robert-Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten, Stand: 18. November. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html. [Zugriff am: 04.04.2023]
31. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
32. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9:CD013825.
33. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, Stand: 22. Oktober 2022. 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-12.pdf. [Zugriff am: 04.04.2023]
34. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - Stand 24.02.2023 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Feb_2023/2023-02-24-de.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.02.2023]

35. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Evusheld (tixagevimab / cilgavimab) Procedure No. EMEA/H/C/005788/0000. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 24.03.2022]
36. Bellon M, Baggio S, Jacquieroz Bausch F, Spechbach H, Salamun J, Genecand C, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Load Kinetics in Symptomatic Children, Adolescents, and Adults. Clin Infect Dis. 2021;73(6):e1384-e6.
37. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. Pediatr Res. 2021;89(4):733-7.

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):

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 March 22 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.03.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 March 22	
Suchfilter	keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(AZD7442 or AZD-7442 or AZD 7442 OR evusheld).mp.	177
2	cilgavimab plus tixagevimab/ or cilgavimab/ or Cilgavimab.mp.	463
3	(AZD8895 or AZD-8895 or AZD 8895).mp.	31
4	(AZD1061 or AZD-1061 or AZD 1061).mp.	35
5	1 or 2 or 3 or 4	471

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 22, 2023 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.03.2023	
Zeitsegment	1946 to March 22, 2023	
Suchfilter	keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(AZD7442 or AZD-7442 or AZD 7442 OR evusheld).mp.	89
2	cilgavimab plus tixagevimab/ or cilgavimab/ or Cilgavimab.mp.	140
3	(AZD8895 or AZD-8895 or AZD 8895).mp.	13
4	(AZD1061 or AZD-1061 or AZD 1061).mp.	17
5	1 or 2 or 3 or 4	171

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2023 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.03.2023	
Zeitsegment	February 2023	
Suchfilter	keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(AZD7442 or AZD-7442 or AZD 7442 OR evusheld).mp.	26
2	cilgavimab plus tixagevimab/ or cilgavimab/ or Cilgavimab.mp.	18
3	(AZD8895 or AZD-8895 or AZD 8895).mp.	13
4	(AZD1061 or AZD-1061 or AZD 1061).mp.	13
5	1 or 2 or 3 or 4	31

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	23.03.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD 7442 OR cilgavimab OR tixagevimab OR AZD8895 OR AZD-8895 OR AZD 8895 OR AZD1061 OR AZD-1061 OR AZD 1061 OR evusheld
Treffer	31

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.03.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD 7442 OR cilgavimab OR tixagevimab OR AZD8895 OR AZD-8895 OR AZD 8895 OR AZD1061 OR AZD-1061 OR AZD 1061 OR evusheld
Treffer	32

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	23.03.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD 7442 OR cilgavimab OR tixagevimab OR AZD8895 OR AZD-8895 OR AZD 8895 OR AZD1061 OR AZD-1061 OR AZD 1061 OR evusheld
Treffer	46

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

#	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Al Jurdi A., Morena L., Cote M., Bethea E., Azzi J., Riella L.V., (et al.), 2022, Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the Omicron wave., American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons., (no pagination)	A5 Abweichender Studientyp
2.	Benotmane I., Velay A., Thaunat O., Vargas G.G., Olagne J., Fafi-Kremer S., Caillard S., (et al.), 2022, Pre-exposure prophylaxis with Evusheld™ elicits limited neutralizing activity against the omicron variant in kidney transplant patients., medRxiv., (no pagination)	A7 Abweichender Publikationstyp
3.	Benotmane I, Velay A, Gautier Vargas G, Olagne J, Obrecht A, Cognard N, Heibel F, Braun-Parvez L, Keller N, Martzloff J, Perrin P, Pszczolinski R, Moulin B, Fafi-Kremer S, Thaunat O, Caillard S, (et al.), 2022, Breakthrough COVID-19 cases despite prophylaxis with 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab in kidney transplant recipients., American Journal of Transplantation. 2022 Jun 17.,	A5 Abweichender Studientyp

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 Registereinträge 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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	31	30 (Nr. 1 – 30)	1
EU-CTR	32	31 (Nr. 31 – 61)	1
ICTRP	46	43 (Nr. 62 – 104)	3
Summe	109	104	5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT04315948	Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04315948	A1 andere Population
2.	NCT04501978	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04501978	A1 andere Population
3.	NCT04507256	A Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AZD7442 in Healthy Adults. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04507256	A5 anderer Studientyp
4.	NCT04518410	Adaptive Platform Treatment Trial for Outpatients With COVID-19 (Adapt Out COVID). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04518410	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5.	NCT04625972	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 and AZD1061), for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04625972	A1 andere Population
6.	NCT04723394	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04723394	A1 andere Population
7.	NCT04896541	A Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AZD7442 in Healthy Japanese Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04896541	A5 anderer Studientyp
8.	NCT05041907	Finding Treatments for COVID-19: A Phase 2 Multi-centre Adaptive Platform Trial to Assess Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05041907	A1 andere Population
9.	NCT05166421	Phase 1, Randomized, Open Label, Three-arm, Single Dose, Parallel Group Study to Compare AZD7442 (AZD8895 + AZD1061) Pharmacokinetic Exposure Following Intramuscular Administration as a Co-formulation Versus Administration From Two Separate Vials of the Individual Monoclonal Antibodies in Adult Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05166421	A3 andere Vergleichstherapie
10.	NCT05184062	A Phase II Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AZD7442 in Chinese Adults. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05184062	A2 andere Intervention
11.	NCT05216588	Pre-exposure Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) by Monoclonal Antibodies With Early Access Authorization in Immunocompromised Patients. A Prospective Cohort.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05216588	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12.	NCT05234398	TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB for Covid-19 Pre-exposition Prophylaxis in Solid Organ Transplanted Recipients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05234398	A5 anderer Studientyp
13.	NCT05271929	A Randomised Open-Label Trial of Early, Very High-Titre Convalescent Plasma Therapy in Clinically Vulnerable Individuals With Mild COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05271929	A1 andere Population
14.	NCT05281601	Open-Label, Uncontrolled, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of AZD7442 in Pediatric Participants Aged \geq 29 Weeks Gestational Age to < 18 Years. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281601	A5 anderer Studientyp
15.	NCT05315323	Clinical Use of EVUSHELD as Pre-exposure Prophylaxis in Real-world Setting - A Multi-center Observational Prospective Study to Determine Utilization and Clinical Outcomes of EVUSHELD in Gulf Cooperation Council Countries. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05315323	A5 anderer Studientyp
16.	NCT05321394	Adaptive, Randomized, Non-inferiority Trial on the Use of Monoclonal Antibodies or Antivirals in Outpatients With Mild or Moderate COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05321394	A1 andere Population
17.	NCT05375760	A Phase II Randomized, Open-label, Multicenter, Dose-ranging Study in Adults and Pediatric Individuals \geq 12 Years of Age to Assess the Safety, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (Tixagevimab and Cilgavimab), for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05375760	A3 andere Vergleichstherapie
18.	NCT05437289	A Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AZD7442 in Healthy Chinese Adults. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05437289	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19.	NCT05438498	Real World Evaluation of the Effectiveness of AZD7442 for Prevention of SARS-CoV-2 Infection in Immuno-Suppressed Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05438498	A2 andere Intervention
20.	NCT05439044	A Real-World Study of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies in Patients at High Risk of Severe Forms of Covid-19. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05439044	A5 anderer Studientyp
21.	NCT05461378	Prospective Observational Cohort Study of Pre-Exposure Prophylaxis of COVID-19 in Immunocompromised Patients Receiving the Monoclonal Antibody AZD7442 (EVUSHELD). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05461378	A5 anderer Studientyp
22.	NCT05465876	A Multi-Center, Open-Label, Single-Arm Phase II Trial of Antibody Combination EVUSHELD (Tixagevimab and Cilgavimab) to Provide Passive Immunity Against COVID-19 in Vaccine Non-responsive Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05465876	A5 anderer Studientyp
23.	NCT05569408	An Observational Study to Assess the Real-world Effectiveness of EVUSHELD™ (Tixagevimab/Cilgavimab) as Pre-exposure Prophylaxis Against COVID-19 Among EVUSHELD-eligible Populations in the United States Department of Defense Healthcare System. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05569408	A5 anderer Studientyp
24.	NCT05629923	EVALUATION OF COVID-19 VACCINATION EFFICACY AND CONTIXAGEVIMAB-CILGAVIMAB PROPHYLAXIS IN LIVER AND KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS: PRELIMINARY STUDY. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05629923	A5 anderer Studientyp
25.	NCT05648110	A Phase I/III Randomized, Double Blind Study to Evaluate the Safety and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre Exposure Prophylaxis of COVID 19 in Participants With Conditions Causing Immune Impairment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05648110	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT05663957	An Observational Study to Assess the Real-World Effectiveness of EVUSHELD™ (Tixagevimab/Cilgavimab) as Pre-exposure Prophylaxis Against COVID-19 Among EVUSHELD-eligible Populations Receiving Care in VA Health System in the United States. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05663957	A5 anderer Studientyp
27.	NCT05667116	An Observational Study to Assess the Real-world Effectiveness of EVUSHELD™ (Tixagevimab/Cilgavimab) as Pre-exposure Prophylaxis Against COVID-19 Among EVUSHELD-eligible Populations Receiving Care at UPMC in the United States. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05667116	A5 anderer Studientyp
28.	NCT05687877	General Drug Use-Result Study of Evusheld Intramuscular Injection Set (Treatment and Prevention of Symptomatic Disease Caused by SARS-CoV-2 Infection). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05687877	A5 anderer Studientyp
29.	NCT05712096	An Observational Study to Assess the Real-world Effectiveness of EVUSHELD™ (Tixagevimab/Cilgavimab) as Pre-exposure Prophylaxis Against COVID-19 Among Immunocompromised Patients in Israel. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05712096	A5 anderer Studientyp
30.	NCT05780437	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H4: AZD7442). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05780437	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
31.	2020-003278-37	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients with COVID-19. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003278-37	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
32.	2021-006056-13	Open-Label, Uncontrolled, Single dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of AZD7442 in Pediatric Participants Aged \geq 29 weeks Gestational Age to < 18 years. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006056-13	A5 anderer Studientyp
33.	2022-002378-95	A Phase I/III Randomized, Double blind Study to Evaluate the Safety and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002378-95	A2 andere Intervention
34.	2004-000472-14	A multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of four different doses of Org 50081 in the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms associated with the menopause. EU-CTR. 2004. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-000472-14	A2 andere Intervention
35.	2005-000158-61	A Phase III, 12-Week, Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Parallel Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of GW406381, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg administered orally once daily, in Adults with Rheumatoid Arthritis. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-000158-61	A1 andere Population
36.	2007-001346-41	A double-blind, placebo-controlled, three arm randomised multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of AZD2171, in combination with platinum-based chemotherapy and as a single agent maintenance therapy, in women with ovarian cancer relapsing more than 6 months following completion of first line platinum-based treatment.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-001346-41	A1 andere Population
37.	2007-005424-33	Epidural analgesia versus Remifentanyl PCA during labour. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005424-33	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38.	2008-003698-42	A controlled, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, multicenter study to evaluate efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor AZD0837 compared to warfarin for the prevention of stroke and systemic embolic events (SEE) in patients with atrial fibrillation (ASSURE-AF). EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-003698-42	A2 andere Intervention
39.	2009-015970-36	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Paclitaxel Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-015970-36	A1 andere Population
40.	2010-024249-59	Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ularitide (Urodilatin) Intravenous Infusion in Patients Suffering from Acute Decompensated Heart Failure [TRUE-AHF]. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024249-59	A2 andere Intervention
41.	2011-003718-18	Proof-of-concept study of AZD 4547 in patients with FGFR1 or FGFR2 amplified tumours. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-003718-18	A2 andere Intervention
42.	2013-001652-36	Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001652-36	A1 andere Population
43.	2013-002403-34	A Randomized Phase II Study of Fulvestrant in Combination with the dual mTOR Inhibitor AZD2014 or Everolimus or Fulvestrant alone in Estrogen Receptor-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer.. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002403-34	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
44.	2013-003073-10	A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003073-10	A1 andere Population
45.	2014-001858-41	A Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of AZD6094 (HMPL-504) in Patients With Papillary Renal Cell Carcinoma (PRCC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001858-41	A1 andere Population
46.	2014-005074-11	The Role of GABA _B receptor mechanisms in cough: Double-blind randomised controlled trial of Lesogaberan in Chronic cough patients with positive and negative symptom association probabilities. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005074-11	A2 andere Intervention
47.	2014-005596-90	Comparison of femoral nerve block with posterior capsule infiltration versus anterior and posterior capsule infiltration after total knee replacement.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005596-90	A1 andere Population
48.	2015-002677-38	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks in Adult Patients with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002677-38	A1 andere Population
49.	2015-002811-13	Randomised, phase II/III, 3 stage trial to evaluate the safety and efficacy of the addition of olaparib to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with TNBC and/or gBRCA. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002811-13	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	2015-005555-27	Prevention of Cerebral Ischaemia in Stent Treatment for Carotid Artery Stenosis - A randomised multi-centre phase II trial comparing Ticagrelor versus Clopidogrel with outcome assessment on MRI (PRECISE-MRI). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005555-27	A1 andere Population
51.	2018-002687-65	The NUVOLA TRIAL: Neoadjuvant chemotherapy in Unresectable oVarian cancer with OLaparib and weekly carboplatin plus paclitaxel. A phase II open-label multi-centre study.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002687-65	A1 andere Population
52.	2018-003832-57	DOLAF- An international multicenter phase II trial of Durvalumab (MEDI4736) plus OLaparib plus Fulvestrant in metastatic or locally advanced ER-positive, HER2-negative breast cancer patients selected using criteria that predict sensitivity to olaparib.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003832-57	A1 andere Population
53.	2019-002474-30	PERSONALIZED MOLECULAR DRIVEN SURGERY ACCORDING TO BRCA MUTATIONAL STATUS IN ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER PATIENTS WITH HIGH TUMOR LOAD. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002474-30	A1 andere Population
54.	2019-003324-20	Saracatinib trial TO Prevent FOP. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003324-20	A2 andere Intervention
55.	2020-000936-23	Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000936-23	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
56.	2020-003677-21	A phase III randomized, controlled, open-label, multicenter, global study of capmatinib in combination with osimertinib versus platinum - pemetrexed based doublet chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic NSCLC harboring EGFR activating mutations who have progressed on prior EGFR-TKI therapy and whose tumors are T790M mutation negative and harbor MET amplification (GEOMETRY-E). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003677-21	A1 andere Population
57.	2020-004719-28	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 and AZD1061), for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004719-28	A1 andere Population
58.	2020-005315-44	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005315-44	A2 andere Intervention
59.	2021-002927-39	Preventive strategies against SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients Intervention A – vaccination Intervention B – monoclonal antibodies. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002927-39	A3 andere Vergleichstherapie
60.	2021-006960-26	COVID-19 PROPHYLAXIS IN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS WITH NO/POOR SARS-COV-2 VACCINE RESPONSE USING LONG-ACTING ANTIBODIES (AZD7442). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006960-26	A3 andere Vergleichstherapie
61.	2022-000905-29	Temporal kinetics of antibody and cellular response markers and relative impact of revaccination in patients recovered from COVID-19 after treatment with monoclonal antibodies. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000905-29	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
62.	NCT04315948	Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04315948	A1 andere Population
63.	NCT04501978	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04501978	A1 andere Population
64.	NCT04507256	A Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AZD7442 in Healthy Adults. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04507256	A5 anderer Studientyp
65.	NCT04518410	Adaptive Platform Treatment Trial for Outpatients With COVID-19 (Adapt Out COVID). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04518410	A1 andere Population
66.	NCT04625972	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 and AZD1061), for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04625972	A1 andere Population
67.	NCT04896541	A Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AZD7442 in Healthy Japanese Participants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04896541	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68.	NCT05166421	Phase 1, Randomized, Open Label, Three-arm, Single Dose, Parallel Group Study to Compare AZD7442 (AZD8895 + AZD1061) Pharmacokinetic Exposure Following Intramuscular Administration as a Co-formulation Versus Administration From Two Separate Vials of the Individual Monoclonal Antibodies in Adult Healthy Participants. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166421	A3 andere Vergleichstherapie
69.	NCT05184062	A Phase II Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AZD7442 in Chinese Adults. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05184062	A2 andere Intervention
70.	NCT05234398	TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB for Covid-19 Pre-exposition Prophylaxis in Solid Organ Transplanted Recipients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05234398	A5 anderer Studientyp
71.	NCT05281601	Open-Label, Uncontrolled, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of AZD7442 in Pediatric Participants Aged = 29 Weeks Gestational Age to < 18 Years. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05281601	A5 anderer Studientyp
72.	NCT05315323	Clinical Use of EVUSHELD as Pre-exposure Prophylaxis in Real-world Setting - A Multi-center Observational Prospective Study to Determine Utilization and Clinical Outcomes of EVUSHELD in Gulf Cooperation Council Countries. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05315323	A5 anderer Studientyp
73.	NCT05321394	Adaptive, Randomized, Non-inferiority Trial on the Use of Monoclonal Antibodies or Antivirals in Outpatients With Mild or Moderate COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05321394	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
74.	NCT05375760	A Phase II Randomized, Open-label, Multicenter, Dose-ranging Study in Adults and Pediatric Individuals = 12 Years of Age to Assess the Safety, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (Tixagevimab and Cilgavimab), for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05375760	A3 andere Vergleichstherapie
75.	NCT05437289	A Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AZD7442 in Healthy Chinese Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05437289	A5 anderer Studientyp
76.	NCT05438498	Real World Evaluation of the Effectiveness of AZD7442 for Prevention of SARS-CoV-2 Infection in Immunosuppressed Cancer Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05438498	A2 andere Intervention
77.	NCT05461378	Prospective Observational Cohort Study of Pre-Exposure Prophylaxis of COVID-19 in Immunocompromised Patients Receiving the Monoclonal Antibody AZD7442 (EVUSHELD). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05461378	A5 anderer Studientyp
78.	NCT05465876	A Multi-Center, Open-Label, Single-Arm Phase II Trial of Antibody Combination EVUSHELD (Tixagevimab and Cilgavimab) to Provide Passive Immunity Against COVID-19 in Vaccine Non-responsive Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05465876	A5 anderer Studientyp
79.	NCT05569408	An Observational Study to Assess the Real-world Effectiveness of EVUSHELD™ (Tixagevimab/Cilgavimab) as Pre-exposure Prophylaxis Against COVID-19 Among EVUSHELD-eligible Populations in the United States Department of Defense Healthcare System. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05569408	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
80.	NCT05629923	EVALUATION OF COVID-19 VACCINATION EFFICACY AND CONTIXAGEVIMAB-CILGAVIMAB PROPHYLAXIS IN LIVER AND KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS: PRELIMINARY STUDY. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05629923	A5 anderer Studientyp
81.	NCT05648110	A Phase I/III Randomized, Double Blind Study to Evaluate the Safety and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre Exposure Prophylaxis of COVID 19 in Participants With Conditions Causing Immune Impairment. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05648110	A2 andere Intervention
82.	EUCTR2022-002378-95-BE	A Phase I/III Randomized, Double blind Study to Evaluate the Safety and Neutralizing Activity of AZD5156 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment - SUPERNOVA. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002378-95-BE	A2 andere Intervention
83.	EUCTR2022-002378-95-DK	A Phase I/III Randomized, Double blind Study to Evaluate the Safety and Neutralizing Activity of AZD5156 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment - SUPERNOVA. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002378-95-DK	A2 andere Intervention
84.	NCT05663957	An Observational Study to Assess the Real-World Effectiveness of EVUSHELD™ (Tixagevimab/Cilgavimab) as Pre-exposure Prophylaxis Against COVID-19 Among EVUSHELD-eligible Populations Receiving Care in VA Health System in the United States. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05663957	A5 anderer Studientyp
85.	NCT05667116	An Observational Study to Assess the Real-world Effectiveness of EVUSHELD™ (Tixagevimab/Cilgavimab) as Pre-exposure Prophylaxis Against COVID-19 Among EVUSHELD-eligible Populations Receiving Care at UPMC in the United States. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05667116	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86.	NCT05687877	General Drug Use-Result Study of Evusheld Intramuscular Injection Set (Treatment and Prevention of Symptomatic Disease Caused by SARS-CoV-2 Infection). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05687877	A5 anderer Studientyp
87.	NCT05712096	An Observational Study to Assess the Real-world Effectiveness of EVUSHELD™ (Tixagevimab/Cilgavimab) as Pre-exposure Prophylaxis Against COVID-19 Among Immunocompromised Patients in Israel. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05712096	A5 anderer Studientyp
88.	EUCTR2020-000936-23-BE	Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults - Discovery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000936-23-BE	A1 andere Population
89.	EUCTR2020-004719-28-GB	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 and AZD1061), for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19 - Phase 3 Double blind Study of AZD7442 or Placebo for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004719-28-GB	A1 andere Population
90.	EUCTR2020-005315-44-DE	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults - TACKLE. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005315-44-DE	A2 andere Intervention
91.	EUCTR2020-005315-44-HU	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults - TACKLE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005315-44-HU	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92.	EUCTR2020-005315-44-IT	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults - TACKLE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005315-44-IT	A2 andere Intervention
93.	EUCTR2021-002927-39-AT	Preventive strategies against SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients: Intervention A – vaccination: Single blinded randomized controlled trial on BNT162b2 or mRNA-1273 (mRNA) vs Ad26COVS1 or ChAdOx1-S (viral vector) for third vaccination as well as pilot trial on fourth vaccination in kidney transplant recipients without SARS-CoV-2 spike protein antibodies following full vaccination against COVID-19 (BOOST-TX) Intervention B – monoclonal antibodies: Recombinant SARS-CoV-2-antibodies in kidney transplant recipients without neutralizing antibody response following full vaccination (RESCUE-TX). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002927-39-AT	A3 andere Vergleichstherapie
94.	ACTRN12622001509752	COVAXI - 2: SARS-CoV-2 vaccination and the immune responses in patients with haematological malignancy and other immune deficiency.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001509752	A5 anderer Studientyp
95.	ISRCTN53507177	RAPID-PROTECTION: an adaptive clinical trial of AZD7442 and SARS-CoV-2 vaccination in immunosuppressed patients highly vulnerable to infection with SARS-CoV-2 virus. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53507177	A5 anderer Studientyp
96.	JPRN-jRCT2031200368	This Phase III study will assess whether AZD7442 (a combination of 2 mAbs) can safely treat outpatient adults with COVID-19 and prevent either severe COVID-19 or death. - TACKLE. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200368	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
97.	JPRN-jRCT2071200111	AZD7442 mAbs are being evaluated for administration to prevent or treat COVID-19. This Phase I study will gather important information on the safety and tolerability of AZD7442.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071200111	A5 anderer Studientyp
98.	KCT0007617	Observational study of COVID-19 prophylactic antibody (Tixagevimab-Cilgavimab) administration in immunosuppressed patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007617	A5 anderer Studientyp
99.	NCT05406375	A Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AZD7442 in Healthy Japanese Participants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05406375	A5 anderer Studientyp
100.	NCT05587894	OPTimisation of Antiviral Therapy in Immunocompromised COVID-19 Patients: a Randomized Factorial Controlled Strategy Trial: the OPTICOV Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05587894	A1 andere Population
101.	PER-008-21	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-008-21	A2 andere Intervention
102.	TCTR20220801004	Real world Effectiveness of Tixagevimab-cilgavimab for COVID-19 Prevention in Thai Solid Organ Transplant Recipients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20220801004	A5 anderer Studientyp
103.	TCTR20220901002	Efficacy of Monoclonal Neutralizing Antibody AZD 7442 (Tixagevimab-Cilgavimab for prevention of COVID-19 among cancer patients: Double blinded Randomized placebo Controlled Trial (ProvMAB Trial). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20220901002	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
104.	TCTR20221031004	Effectiveness and safety of Tixagevimab-Cilgavimab for COVID-19 Prevention in Chronic Dialysis Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.03.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20221031004	A5 anderer Studientyp

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 4-55 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 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROVENT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie PROVENT ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Tixagevimab/Cilgavimab in der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 untersucht.</p> <p>Das primäre Zielkriterium ist die Bestimmung, ob Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo hinsichtlich der Prävention von COVID-19 überlegen ist.</p> <p>Nullhypothese H_0: $1-RR [Tixa/Cilga:Placebo] = 0$ Alternativhypothese: H_1: $1-RR [Tixa/Cilga:Placebo] \neq 0$</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrisch, randomisiert, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 2:1</p> <p>Es handelt sich um eine ereignisgesteuerte Studie, bei der die primäre Analyse nach dem Auftreten von etwa 24 primären Endpunktereignissen oder nachdem 30% der Patient:innen entblindet wurden, eingeleitet wird.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderung 1 vom 21.12.2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein neuer Abschnitt wurde hinzugefügt, in dem die Verfahren beschrieben werden, die erforderlich sind, damit potenzielle und aktuelle Studienteilnehmer:innen einen COVID-19-Impfstoff erhalten können. - Monoklonale Antikörper, die für andere Indikationen als COVID-19 zugelassen sind und vor der Teilnahme an dieser Studie verabreicht wurden, wurde als Ausschlusskriterium gestrichen. - Die Definition einer schweren COVID-19 wurde angepasst. <p><u>Änderung 2 vom 12.02.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Zeitpunkt der primären Analyse wurde von Tag 183 auf Tag 92 mit einem Minimum von 24 primären Endpunktereignissen geändert. - Eine geplante Interim-Analyse wurde gestrichen. <p><u>Änderung 3 vom 18.03.2021:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Der Zeitpunkt der primären Analyse wurde auf 30 Tage nach dem Auftreten des 24. Endpunktereignisses geändert. - Die Studie wurde von 366 auf 457 Tage verlängert. <p><u>Änderung 4 vom 07.04.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Zeitpunkt der primären Analyse wurde geändert, sodass die primäre Analyse nach dem Auftreten von etwa 24 primären Endpunktereignissen oder nachdem 30% der Patient:innen entblindet wurden, eingeleitet wird. <p><u>Änderung 5 vom 29.06.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der sekundäre Endpunkt Prävention einer COVID-19-Erkrankung bis Tag 366 wurde zu einem explorativen Endpunkt abgeändert und durch den Endpunkt Anzahl an Patient:innen, die nach der Behandlung SARS-CoV-2-spezifische Nukleokapsid-Antikörper ausbilden, ersetzt. <p><u>Änderung 6 vom 26.07.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die primäre Analyse wurde angepasst, sodass auch Patient:innen, die aufgrund COVID-19 hospitalisiert werden, unabhängig von der Schwere, eingeschlossen werden. - Die Sensitivitätsanalyse hinsichtlich des primären Endpunktes, bei der alle Patient:innen, die eine COVID-19-Impfung erhalten haben, 14 Tage später zensiert wurden, wurde gestrichen. <p><u>Änderung 7 vom 01.12.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von Details bezüglich der Sub-Studie der Studie PROVENT.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 18 Jahre 2. Eignung für eine passive Immunisierung mit Antikörpern, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a) Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung <ul style="list-style-type: none"> • Höheres Alter, d. h. ≥ 60 Jahre alt • Adipositas, d. h. BMI ≥ 30 • Herzinsuffizienz • Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Nierenerkrankung, d. h. GFR <30 mL/min/1,73 m² • Chronische Lebererkrankung • Immunschwäche durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immungeschwächten Zustand, HIV, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten • Intoleranz gegenüber dem Impfstoff, definiert als schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Vorgeschichte nach Erhalt eines zugelassenen Impfstoffs. <p>b) Erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion, definiert als Personen, die aufgrund ihres Aufenthaltsorts oder ihrer Lebensumstände ein erhebliches Risiko für eine Exposition gegenüber SARS-CoV-2 und COVID-19, basierend auf der verfügbaren Risikobewertung zum Zeitpunkt der Einschreibung haben. Beispiele umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschäftigte im Gesundheitswesen, einschließlich Personal in Langzeitpflegeeinrichtungen • Arbeitnehmer:innen in Industrieanlagen, die nachweislich ein hohes Risiko für die Übertragung von SARS-CoV-2 aufweisen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fleischverarbeitungsbetriebe • Militärangehörige, die auf engstem Raum wohnen oder arbeiten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Kasernen, Schiffe oder enge Arbeitsbereiche • Student:innen, die in Studentenwohnheimen leben • Andere Personen, die in einer ähnlich engen oder hoch verdichteten Umgebung leben <p>3. Medizinisch stabil, definiert als Erkrankung, die keine wesentliche Änderung der Therapie oder einen Krankenhausaufenthalt wegen einer Verschlechterung der Erkrankung während des letzten Monats vor der Aufnahme in die Studie erfordert, ohne akute Veränderung des Zustands zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie nach Einschätzung der Prüfarzt:innen</p> <p>4. Negatives Ergebnis des SARS-CoV-2-Serologietests beim Screening</p> <p>5. Verwendung von Verhütungsmitteln bei Männern und Frauen</p> <p>6. In der Lage, die Anforderungen der Studie zu verstehen und zu befolgen (ggf. mit Unterstützung durch einen Betreuer, einen Stellvertreter oder einen gesetzlich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bevollmächtigten Vertreter), basierend auf der Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarzts.</p> <p>7. Falls möglich: Vorliegen einer Einverständniserklärung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwere Infektionen oder andere akute Erkrankungen, einschließlich Fieber >37,8°C (100°F) am Tag vor oder am Tag der Randomisierung 2. Vorgeschichte einer im Labor bestätigten SARS-CoV-2-Infektion oder ein positives SARS-CoV-2-Ergebnis auf Basis der zum Zeitpunkt der Untersuchung verfügbaren Daten 3. Vorgeschichte einer Infektion mit SARS oder MERS 4. Bekannte Allergie oder Reaktion auf einen Bestandteil der Studienmedikation 5. Frühere Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktion oder schwere unerwünschte Reaktion nach Verabreichung eines mAb 6. Jegliche vorherige Einnahme von Prüf- oder zugelassenen Impfstoffen oder anderen mAb/Biologika, die für die Prävention von SARS-CoV-2 oder COVID-19 indiziert sind, oder deren Einnahme während der Nachbeobachtungszeit der Studie erwartet wird 7. Klinisch signifikante Blutungsstörung oder eine Vorgeschichte mit signifikanten Blutungen oder Blutergüssen nach IM-Injektionen oder Venenpunktion 8. Jede andere signifikante Krankheit, Störung oder Befund, der das Risiko für die Patient:innen aufgrund der Teilnahme an der Studie signifikant erhöhen, die Fähigkeit der Patient:innen zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen könnte 9. Einnahme von Prüfpräparaten in den vorangegangenen 90 Tagen oder voraussichtliche Einnahme von Prüfpräparaten während der Nachbeobachtungszeit der Studie oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie 10. Nur für Frauen: Schwangerschaft (bestätigt durch einen positiven Schwangerschaftstest) oder stillen. 11. Blutentnahme von mehr als insgesamt 450 mL aus einem beliebigen Grund innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung 12. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie 13. In Ländern, die aus rechtlichen oder ethischen Gründen die Aufnahme von Patient:innen ausschließen, die nicht in der Lage sind, ihre eigene informierte Zustimmung zu erteilen, sind diese Patient:innen ausgeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 87 Zentren in 5 Ländern: USA, Großbritannien, Belgien, Frankreich, Spanien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tixagevimab/Cilgavimab (einmalig 300 mg an Tag 1 angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab) 2. Placebo (i. m., an Tag 1 injiziert) bestehend aus 0,9%iger Kochsalzlösung
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Der primäre Endpunkt ist definiert als Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 366 - Anteil an Patient:innen mit Ausbildung von SARS-CoV-2-spezifischen Nukleokapsid-Antikörpern - Anteil an Patient:innen mit schwerer oder kritisch symptomatischer COVID-19-Erkrankung - Anteil an Patient:innen mit COVID-19-bedingten Aufhalten in der Notaufnahme - Serumkonzentration hinsichtlich AZD7442 - Pharmakokinetik <p><u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, medizinisch versorgte unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Etwa 5.150 Patient:innen werden in einem 2:1 Verhältnis randomisiert (Tixagevimab/Cilgavimab:Placebo).</p> <p>Die Berechnungen der Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt und wurde mit einem modifizierten Poisson-Regressionsansatz ermittelt. Alle Patient:innen werden über die gesamte Dauer der Studie beobachtet. Bei mindestens 18 beobachteten Ereignissen und einer angenommenen tatsächlichen Wirksamkeit von 80% hat die Studie eine Power von etwa 90%, um nachzuweisen, dass die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI größer als 0 ist.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Nicht relevant.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgt mittels Interactive Response Technology (IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den zwei Behandlungsgruppen erfolgte im Verhältnis 2:1 innerhalb von 2 Kohorten: <ul style="list-style-type: none"> - Kohorte 1: Erwachsene ≥ 60 Jahre: Bei allen Patient:innen wird davon ausgegangen, dass sie aufgrund ihres Alters ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Reaktion auf eine aktive Immunisierung haben. Für Kohorte 1 wird eine Obergrenze festgelegt, sodass maximal 80% aller randomisierten Patient:innen zu dieser Kohorte gehören können. Innerhalb dieser Kohorte wird die Randomisierung nach Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung (ja vs. nein) stratifiziert. - Kohorte 2: Erwachsene < 60 Jahre: Für Kohorte 2 wird eine Obergrenze festgelegt, sodass maximal 80% aller randomisierten Patient:innen zu dieser Kohorte gehören können. Innerhalb dieser Kohorte wird die Randomisierung nach dem Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 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	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch IRT durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Proband:innen/Patient:innen in die Studie auf und wer teilte die Proband:innen/Patient:innen den Gruppen zu?	Die Randomisierungscodes werden computergeneriert durch AstraZeneca erstellt. Die Randomisierung wird mit Hilfe eines IRT durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Proband:innen / Patient:innen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet	a) Ja b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Da Tixagevimab/Cilgavimab und Placebo vor der Verabreichung der Dosis (aufgrund von Unterschieden im Behälterverschluss) visuell voneinander zu unterscheiden sind, wird die Studienmedikation von einem nicht verblindeten Pharmazeuten im Studienzentrum verabreicht. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, ist eine Spritzenabdeckung erforderlich.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analyse des primären Endpunkts:</u> Der primäre Endpunkt der Studie ist der Anteil an Patient:innen mit COVID-19 bis Tag 183.</p> <p>Nullhypothese H_0: 1-RR [Tixa/Cilga:Placebo] = 0 Alternativhypothese: H_1: 1-RR [Tixa/Cilga:Placebo] \neq 0</p> <p>Der Effektschätzer wird mittels Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz ermittelt mit Alter als Kovariate sowie den Logarithmus der Nachbeobachtungszeit als Offset.</p> <p>Folgende Analysesets wurden in der Studie herangezogen:</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u> Das FAS enthält alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patient:innen werden gemäß der Behandlung ausgewertet, zu der sie zugeteilt wurden.</p> <p><u>Full pre-exposure analysis set:</u> Alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ausgenommen Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zu Baseline.</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAS):</u> Das SAS enthält alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient:innen werden gemäß der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben</p> <p><u>PK Analysis Set:</u> Alle Teilnehmer, die Tixagevimab/Cilgavimab erhalten haben und bei denen davon ausgegangen wird, dass die PK-Blutproben nicht durch Faktoren wie Protokollverletzungen beeinträchtigt wurden, und die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens eine quantifizierbare Serum-PK-Beobachtung nach der Dosis aufweisen, werden in den PK-Analyse-Datensatz aufgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für folgende Merkmale wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter <ul style="list-style-type: none"> o <60 Jahre vs. ≥60 Jahre o <65 Jahre vs. ≥65 Jahre o <75 Jahre vs. ≥75 Jahre - Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) - Abstammung (Ureinwohner:innen Nordamerikas vs. Asiat:innen vs. Schwarze oder Afroamerikaner:innen vs. Ureinwohner:innen Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner:innen vs. kaukasisch) - Ethnie (Hispanisch vs. Nicht-Hispanisch) - Bewohner in einer Langzeitpflegeeinrichtung (Ja vs. Nein) - Erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 (Ja vs. Nein) - Erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung (Ja vs. Nein) - Region (Nordamerika vs. Großbritannien vs. EU) - Land (USA vs. Großbritannien vs. Belgien vs. Frankreich vs. Spanien) - COVID-19-Komorbidität (mindestens eine Komorbidität vs. keine Komorbidität) - Früheres Übergewicht (Ja vs. Nein) - BMI (<30 kg/m² vs. ≥30 kg/m²) - BMI (<40 kg/m² vs. ≥40 kg/m²) - Chronische Nierenerkrankung (Ja vs. Nein) - Diabetes (Ja vs. Nein) - Immunsuppressive Erkrankung (Ja vs. Nein) - Immunsuppressive Behandlung (Ja vs. Nein) - Kardiovaskuläre Erkrankung (Ja vs. Nein) - COPD (Ja vs. Nein) - Chronische Lebererkrankung (Ja vs. Nein) - Bluthochdruck (Ja vs. Nein) - Asthma (Ja vs. Nein) - Krebs (Ja vs. Nein) - Raucher (Ja vs. Nein) - Sichelzellenanämie (Ja vs. Nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo a) 3.500 vs. 1.754 b) 3.460 vs. 1.737 c) 3.441 vs. 1.731
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient:innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Proband:innen / Patient:innen und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten teilnehmenden Person: 21.11.2020 Letzte Visite der letzten teilnehmenden Person: 16.08.2022 Abgeschlossene Studie ^b
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abgeschlossene Studie ^b
a: nach CONSORT 2010.		
b: Eine für die Nutzenbewertung nicht relevante Substudie läuft noch. Die Hauptstudie wurde am 22.02.2023 beendet.		

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

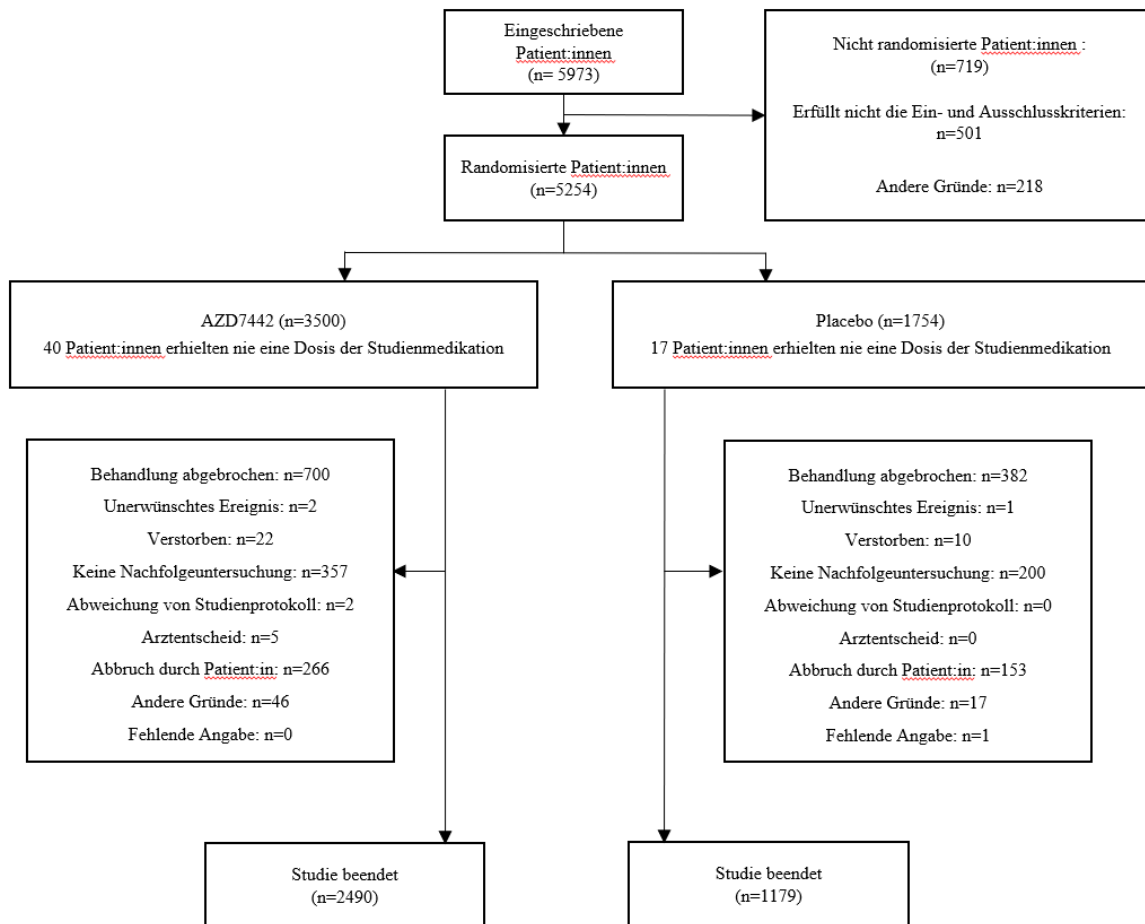


Abbildung 4: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie PROVENT

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 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROVENT

Studie: PROVENT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Klinisches Studienprotokoll	CSP

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PROVENT ist eine doppelblinde, randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde mittels Interactive Response Technology (IRT) adäquat durchgeführt. Vor Beginn der Studie

wurden jedem Studienzentrum Anleitungen, Anmeldeinformationen und Anweisungen für das IRT zur Verfügung gestellt. Die Gruppenzugehörigkeit erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 zentral und unabhängig. Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzte waren verblindet. In den Studienunterlagen konnten zudem keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Symptomspezifische Wirksamkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

In der Studie PROVENT waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt symptomsspezifische Wirksamkeit ist somit für die Studie PROVENT niedrig.

Endpunkt: Aufenthalt in der Notaufnahme**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

In der Studie PROVENT waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor,

die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aufenthalt in der Notaufnahme ist somit für die Studie PROVENT niedrig.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

In der Studie PROVENT waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand jeweils wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit ist somit für die Studie PROVENT niedrig.