

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sipavibart (KAVIGALE®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung
bei Erwachsenen und Jugendlichen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	62
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	82
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	82
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	85
4.3.1.3.1.2 Symptomspezifische Wirksamkeit – RCT.....	92

4.3.1.3.1.3	Sicherheit – RCT	102
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	130
4.3.1.3.2.1	Mortalität – RCT	154
4.3.1.3.2.2	Symptomspezifische Wirksamkeit – RCT	155
4.3.1.3.2.3	Sicherheit – RCT	156
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	157
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	157
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	157
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	158
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	158
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	159
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	159
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	162
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	162
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	162
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	162
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	162
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	163
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	164
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	165
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	165
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	165
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	165
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	166
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	166
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	166
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	167
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	167
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	168
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	168
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	170
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	180
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	181
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	181
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	181
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	182
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	182
4.6	Referenzliste.....	183
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		187

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	190
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	192
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	193
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	198
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	217
Anhang 4-G : Ergänzende Angaben.....	224

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	14
Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene (FPAS, VO-Population)	18
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	28
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Sipavibart	41
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Patientendisposition der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-14: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Beobachtungs- und Behandlungsdauer nach Endpunkten der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-16: Selektion der VO-Population gemäß STIKO-Kriterien für die Empfehlung einer COVID-19-Präexpositionsprophylaxe in der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-17: Wirkstoffe, deren Einnahme zur Behandlung einer malignen soliden Tumorerkrankung und/oder eines hämatologischen Malignoms die Berücksichtigung in der VO-Population begründet	77
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität.....	85
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zbAM (FPAS, VO-Population)	87
Tabelle 4-23: Operationalisierung von symptomsspezifische Wirksamkeit	92
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomsspezifische Wirksamkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Inzidenz von COVID-19 aus RCT mit dem zbAM (FPAS, VO-Population)	94
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Erkrankung mit COVID-19 aus RCT mit dem zbAM (FPAS, VO-Population)	96
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Sicherheit	102
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population).....	104
Tabelle 4-30: Ergebnisse zu Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)	106
Tabelle 4-31: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)	108
Tabelle 4-32: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population).	110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad <3) – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population).....	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad <3), – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)	112
Tabelle 4-35: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population).....	113
Tabelle 4-36: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)	118
Tabelle 4-37: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)	124
Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)	125
Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)	126

Tabelle 4-40: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)	126
Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)	127
Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population).....	128
Tabelle 4-43: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population, Teil I)	132
Tabelle 4-44 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population, Teil II)	136
Tabelle 4-45: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population, Teil I)	140
Tabelle 4-46: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale der Studie SUPERNOVA (Teil II).....	147
Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse für Inzidenz von COVID-19 aus RCT mit dem zbAM (FPAS, VO-Population)	155
Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population).....	156
Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)	156
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	159
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	159
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	160
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	160
Tabelle 4-54: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	161
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	163
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	163
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	164
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	164
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	166

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-61: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population).....	173
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	181
Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUPERNOVA	199
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NOVELLA	208
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUPERNOVA.....	218

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Einteilung der COVID-19-Erkrankung in klinische Schweregrade gemäß der WHO	45
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität bis Tag 90 (FPAS, VO-Population) .	88
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität bis Tag 180 (FPAS, VO-Population)	89
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität – Todesfälle mit COVID-19-Bezug bis Tag 90 (FPAS, VO-Population)	90
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität – Todesfälle mit COVID-19-Bezug bis Tag 180 (FPAS, VO-Population)	91
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 (FPAS, VO-Population)	98
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 (FPAS, VO-Population)	99
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91 (FPAS, VO-Population)	100
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 181 (FPAS, VO-Population)	101
Abbildung 11: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie SUPERNOVA.....	207
Abbildung 12: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie NOVELLA	216

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMI	Body Mass Index
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-19-Erkrankung (Coronavirus Disease 2019)
COVID-19-Vorsorgeverordnung	Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Hazard Ratio
ICE	Intercurrent Events
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i.m.	Intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
MAAE	Medically Attended Adverse Event
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.b.	Nicht berechenbar
NCT	U.S. National Clinical Trial Number
n.d.	Nicht durchgeführt
n.e.	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert-Koch-Institut
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
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SpO ₂	Periphere kapillare Sauerstoffsättigung
STE	Surrogate Threshold Effects
STIKO	Ständige Impfkommission

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
VO-Population	Population gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

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 von Sipavibart (KAVIGALE[®], Entwicklungsname AZD3152) zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (*coronavirus disease 2019*, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind und 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“.

Im vorliegenden Dossier wird die gemäß der am 08. April 2023 in Kraft getretenen COVID-19-Vorsorgeverordnung nutzenbewertungsrelevante Population (VO-Population) dargestellt.

Sipavibart ist ein Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2)-spezifischer neutralisierender, langwirksamer, monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody, mAb) und selektiver Inhibitor der viralen Adhäsion und Infektion. Die zu bewertende Intervention (Präexpositionsprophylaxe) wird in der zugelassenen Wirkstärke von 300 mg Sipavibart verabreicht. Sipavibart wird als intramuskuläre (i.m.) Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels oder als intravenöse Infusion (i.v.) gegeben.

Die Bewertung der Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart 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.

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 (Cochrane Central Register of Controlled Trials). 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 Registereinträge. 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 konnten die Studien **SUPERNOVA** und **NOVELLA** identifiziert werden. Die Studie SUPERNOVA dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in dem vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT. Die Studie NOVELLA wird ergänzend (Anhang 4-G) dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von Sipavibart 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 von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen	Patient:innen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion Kinder <12 Jahre oder mit einem Körpergewicht <40 kg	A1 andere Population
Intervention^a	Sipavibart	Andere Dosierungen von Sipavibart oder andere Kombinations- oder Monotherapien	A2 andere Intervention
Vergleichs-therapie	Beobachtendes Abwarten ^b	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-1-/Pharmakokinetik-Studien	A5 anderer Studientyp

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
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 ^c	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 Intervention muss gemäß der aktuellen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>b: Der G-BA führt in diesem Zusammenhang aus, dass ein Vergleich gegen Placebo eine angemessene Umsetzung der zVT darstellt. Ein Vergleich gegenüber Placebo oder einem Präparat, das wegen unzureichender in vitro-Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesener klinischer Wirksamkeit gegenüber den Virusvarianten während der Studiendurchführung die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit nicht verzerrt, stellt somit ebenfalls eine adäquate Umsetzung der zVT dar (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1).</p> <p>c: 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 eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der Studien 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 7.0.

Die eingeschlossenen Studien werden 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 für Sipavibart zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 wurde die internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie SUPERNOVA (Phase 3) herangezogen. Ergänzend wird die russische, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie NOVELLA (Phase 2) in Anhang 4-G dargestellt. Die Teilnehmer:innen der Studien

waren in der Studie SUPERNOVA Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht und in der Studie NOVELLA Erwachsene mit mindestens 45 kg Körpergewicht. Bei den Teilnehmer:innen der Studien lag aufgrund von Erkrankungen und/oder Therapien eine Beeinträchtigung des Immunsystems vor.

Für die Nutzenbewertung wird die Population herangezogen, die entsprechend der COVID-19-Vorsorgeverordnung Anspruch auf eine Präexpositionsprophylaxe hat bzw. die Kriterien der Ständigen Impfkommission (STIKO) für eine Empfehlung zu einer Präexpositionsprophylaxe der COVID-19 erfüllt. Gemäß STIKO hat diese Population eine erwartbare oder nachgewiesene starke Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung:

- nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution
- unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist
- unter CAR-T-Zell-Therapie
- unter starker Immunsuppression, z. B. nach Transplantation eines soliden Organs oder unter laufender Chemotherapie
- mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen.

Diese Population stellt die von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattungsfähige und damit nutzenbewertungsrelevante Population dar und wird im Folgenden mit VO-Population bezeichnet.

Die ko-primären Endpunkte der Studie SUPERNOVA waren das Auftreten und die Zeit bis zur symptomatischen COVID-19-Erkrankung jeweils für sämtliche SARS-CoV-2-Varianten und für SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation. Der primäre Endpunkt „Auftreten und die Zeit bis zur symptomatischen COVID-19-Erkrankung“ (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) wurde aufgrund des neuen Auftretens von SARS-CoV-2 XBB-Varianten mit F456L-Mutation während der Studiendurchführung und in Absprache mit der Zulassungsbehörde um einen ko-primären Endpunkt bezogen auf Varianten ohne F456L-Mutation erweitert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19, Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19, Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 und Anteil an Patient:innen mit Tod aufgrund COVID-19. Patienten, die im Verlauf der Studie an COVID-19 erkrankten, wurden gemäß dem jeweiligen örtlichen Behandlungsstandard behandelt.

Die Präexpositionsprophylaxe erfolgte mit 300 mg Sipavibart i.m. oder Placebo bzw. 600 mg Tixagevimab/Cilgavimab i.m. an Tag 1 und ggf. Tag 181 der Studie. Aufgrund nicht ausreichender *in vitro* Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesener klinischer Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber den Virusvarianten während der

Studiendurchführung sowie seines guten Sicherheitsprofils, verzerrt der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Kontroll-Arm die Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht. Allenfalls würden im Falle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitsendpunkte zuungunsten von Sipavibart beeinflusst werden. Daher entspricht der Kontroll-Arm der Studie SUPERNOVA bestehend aus Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab einer adäquaten Umsetzung der zVT (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Die VO-Population entspricht in ihren demografischen und klinischen Baseline-Charakteristika sowie aufgrund von Erkrankungen und/oder Therapien den Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Impfung erzielt werden kann. Folglich ermöglicht die Studie SUPERNOVA einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT und ist, wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen geeignet, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis eingestuft werden kann.

In die Studie SUPERNOVA wurden wenige Patient:innen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht eingeschlossen, die Zulassung im Anwendungsgebiet ist für Patient:innen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg erfolgt. Bei Anwendung des empfohlenen Dosierungsschemas ist bei Sipavibart eine Serumexposition zu erwarten, wie sie bei Erwachsenen eines ähnlichen Gewichts beobachtet wird. Da davon ausgegangen werden kann, dass sich weder der Wirkmechanismus noch die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Sipavibart zwischen Erwachsenen und Jugendlichen unterscheiden, kann die vorliegende Evidenz zu erwachsenen Patient:innen aus der Studie SUPERNOVA auf Patient:innen ab 12 Jahren und mit mindestens 40 kg Körpergewicht übertragen werden.

Die Studie NOVELLA wird, aufgrund der geringen Patientenzahlen von insgesamt 26 Patient:innen in der VO-Population mit 15 Patient:innen im Sipavibart-Arm und 11 Patient:innen im Kontroll-Arm sowie der wenigen Ereignisse bei den für die Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkten für den Nachweis des Zusatznutzens nicht herangezogen, sondern ausschließlich ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Die Analysen zur Studie NOVELLA basieren wie bei der Studie SUPERNOVA auf der VO-Population. Eine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien war aufgrund der populationsbedingten und statistischen Heterogenität sowie Unterschiede in der Endpunkterhebungen bezüglich der SARS-CoV-2 Varianten sowie dem spezifizierten Vorgehen beim Nachweis von COVID-19 und geringen Ereigniszahlen in der Studie NOVELLA zwischen den Studien nicht sinnvoll möglich (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die vorgelegten Analysen der Studie SUPERNOVA zum Datenschnitt vom 29. März 2024 berichten die Ergebnisse zur Wirksamkeit zu Tag 91 und Tag 181 sowie die Ergebnisse zur Sicherheit zur Erstdosisanalyse (siehe Fußnote in Tabelle 4-2 zur Sicherheit) und zum gesamten Beobachtungszeitraum. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wird für jeden Endpunkt mit statistisch signifikantem Ergebnis basierend auf der VO-Population der randomisierten, verblindeten Studie SUPERNOVA in Tabelle 4-2 zusammengefasst. Für die Auswertung wird das relevante Analyseset der VO-Population herangezogen, welches mit Full Pre-exposure Analysis Set (FPAS) bezeichnet wird. Es umfasst alle randomisierten

Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und schließt Patient:innen mit positivem SARS-CoV-2-Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) zu Studienbeginn von der Analyse aus.

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

Endpunkt	Sipavibart vs. Kontrolle ^a n (%) vs. n (%) Effektschätzer ^b [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
<i>Auftreten von COVID-19</i>		
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (Tag 91)	20/548 (3,6) vs. 44/525 (8,4) RR: 0,42 [0,25; 0,72]; p=0,0014	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (Tag 91)	HR: 0,42 [0,25; 0,72]; p=0,0015	
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (Tag 181)	39/548 (7,1) vs. 58/525 (11,0) RR: 0,62 [0,41; 0,93]; p=0,0197	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (Tag 181)	HR: 0,62 [0,41; 0,93]; p=0,0204	
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 91)	3/548 (0,5) vs. 20/525 (3,8) RR: 0,14 [0,04; 0,47]; p=0,0014	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 91)	HR: 0,14 [0,04; 0,47]; p=0,0015	
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 181)	19/548 (3,5) vs. 27/525 (5,1) RR: 0,65 [0,36; 1,16]; p=0,1418	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 181)	HR: 0,64 [0,36; 1,16]; p=0,1401	
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (Tag 91)	1/548 (0,2) vs. 1/525 (0,2) RR: 0,98 [0,07; 14,79]; p=0,9892	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (Tag 181)	1/548 (0,2) vs. 1/525 (0,2) RR: 0,95 [0,06; 14,91]; p=0,9728	
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 91)	0/548 (0,0) vs. 0/525 (0,0) RR: n.b.	
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 181)	0/548 (0,0) vs. 0/525 (0,0) RR: n.b.	

Endpunkt	Sipavibart vs. Kontrolle^a n (%) vs. n (%) Effektschätzer^b [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil an Patient:innen mit entweder COVID-19-bezogener Hospitalisierung oder Tod (Tag 91)	2/548 (0,4) vs. 3/525 (0,6) RR: 0,65 [0,10; 4,01]; p=0,6413	
Anteil an Patient:innen mit entweder COVID-19-bezogener Hospitalisierung oder Tod (Tag 181)	3/548 (0,5) vs. 4/525 (0,8) RR: 0,71 [0,16; 3,21]; p=0,6520	
Sicherheit^c		
Zu den Gesamtraten von UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Tod führen (Mortalität) sowie bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI) lag in keiner der Kategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Tabelle 4-29 bis Tabelle 4-32)		<i>Kein Zusatznutzen belegt</i>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Bei keinem der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI) lag ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Tabelle 4-29 bis Tabelle 4-32)		<i>Kein Zusatznutzen belegt</i>
UE nach SOC und PT^d		
Für UE nach SOC und PT lagen keine klinisch relevanten Behandlungsunterschiede vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36)		<i>Kein Zusatznutzen belegt</i>
Schwerwiegende und schwere UE nach SOC und PT^c		
Zu den SUE und schweren UE nach SOC und PT lag in keiner der Kategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Tabelle 4-37 bis Tabelle 4-40)		<i>Kein Zusatznutzen belegt</i>
<p>a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab.</p> <p>b: Das RR sowie der zugehörige p-Wert für die Wirksamkeitsanalysen basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe, COVID-19-Impfstatus, vorherige SARS-CoV-2-Infektion und Gebrauch der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab als Kovariaten.</p> <p>c: Die Sicherheit wurde sowohl zur Erstdosis als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum analysiert. Die Analysen zur Erstdosis (im Folgenden mit Erstdosisanalyse bezeichnet) berücksichtigen UE, die am oder nach dem Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation begannen, sich verschlimmerten oder schwerwiegend wurden und das bis einschließlich einen Tag vor Verabreichung der zweiten Dosis der Studienmedikation oder bis Tag 188, wenn keine zweite Dosis verabreicht wurde. Entsprechend berücksichtigt die Analyse über den gesamten Beobachtungszeitraum UE, die am oder nach dem ersten Tag der Studienmedikation begannen, sich verschlimmerten oder schwerwiegend wurden und zwar bis einschließlich des Endes der Studie oder des Datums des Datenschnitts.</p> <p>d: UE nach SOC und PT werden in dieser Übersicht nur dargestellt, wenn ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen aufgetreten ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Studie SUPERNOVA.

Mortalität

In der Studie SUPERNOVA verstarben bis Tag 91 jeweils zwei Patient:innen im Sipavibart-Arm und im Kontroll-Arm, im Zeitraum bis Tag 181 verstarben jeweils drei Patient:innen im Sipavibart-Arm und im Kontroll-Arm. Es zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte zur **Gesamtmortalität** wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Der individuelle Verlauf von COVID-19 ist von unterschiedlichen Faktoren, wie beispielsweise dem Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, der individuellen Immunität gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion, den kursierenden Virusvarianten und der allgemeinen Funktionalität des Immunsystems abhängig. Bei Fortschreiten der COVID-19-Erkrankung, kann sich ein schwerer Krankheitsverlauf mit schwerwiegender Symptomatik und einem hohen Risiko für Komplikationen entwickeln.

Patient:innen mit Immundefizienz, wie sie in der VO-Population eingeschlossen sind, bilden genau das Patientenkollektiv ab, innerhalb dessen es weiterhin in bedeutendem Maß zu Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 und Todesfällen kommt. Diese Patient:innen profitieren nicht oder nur unzureichend von den mittlerweile verfügbaren Möglichkeiten zur aktiven Immunisierung oder zurückliegenden SARS-CoV-2-Infektionen.

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 von COVID-19 und damit 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 von COVID-19 und 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.

Das Verhindern einer symptomatischen COVID-19 ist vor diesem Hintergrund ein zentraler Faktor in der Bewertung des Nutzens von Sipavibart zur SARS-CoV-2-Präexpositionsprophylaxe und die Endpunkte zum Auftreten einer symptomatischen COVID-19 werden entsprechend der Kategorie schwerwiegend zugeordnet.

Anteil an Patient:innen mit einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung und Zeit bis zu einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung

Der Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung** in der Studie SUPERNOVA setzt das Vorhandensein einer für COVID-19 typischen

Symptomatik (Erfüllung der modifizierten World Health Organization [WHO]-Definition von einer symptomatischen COVID-19), einer negativen RT-PCR zu Studienbeginn und eines positiven Testergebnisses zu einem beliebigen Zeitpunkt bis Monat 12 zum Erreichen des Endpunkts voraus. Der Endpunkt **Zeit bis zu einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung** ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung bis zum Auftreten einer symptomatischen COVID-19 und wird ergänzend dargestellt. Beide Endpunkte werden jeweils für sämtliche SARS-CoV-2-Varianten und Varianten ohne F456L-Mutation berichtet.

Für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91** zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sipavibart gegenüber der zVT (relatives Risiko [RR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,42 [0,25; 0,72]; p=0,0014). So erkrankten 3,6% der Patient:innen im Sipavibart-Arm an COVID-19, während dies für 8,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm der Fall war. Für den Endpunkt **Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91** zeigte sich im FPAS der VO-Population der Studie SUPERNOVA ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sipavibart gegenüber der zVT.

Für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sipavibart gegenüber der zVT (RR [95%-KI]: 0,62 [0,41; 0,93]; p=0,0197). Es erkrankten 7,1% der Patient:innen im Sipavibart-Arm gegenüber 11,0% der Patient:innen im Kontroll-Arm. Auch hier zeigt sich im Endpunkt **Zeit bis zur ersten Erkrankung mit einer symptomatischen COVID-19 bis Tag 181** ein statistisch signifikanter Vorteil für Sipavibart gegenüber der zVT und zeigt damit konsistent den patientenrelevanten Vorteil durch die Präexpositionsprophylaxe.

In den Analysen der COVID-19-Erkrankungen aufgrund von SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation ergab sich für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sipavibart gegenüber der zVT (RR [95%-KI], p-Wert: 0,14 [0,04; 0,47], 0,0014). Betrachtet man den Endpunkt **Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sipavibart gegenüber der zVT.

Für Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)** sowie für den Endpunkt **Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)** ergaben sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart bezüglich des Endpunkts zum **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91** stellen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur

zVT dar. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Entsprechend zeigt sich der Nutzen einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart auch im Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456-L-Mutation)**. Die nachgewiesenen Vorteile zeigen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens auf. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Konsistent dazu zeigt sich dieser Nutzen von Sipavibart im Vergleich zur zVT auch im Endpunkt zum **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181**. Hieraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Insgesamt zeigt Sipavibart damit im Vergleich zur zVT eine breite klinische Wirksamkeit gegen die SARS-CoV-2-Varianten während der Studiendurchführung. Die sehr gute Wirksamkeit von Sipavibart in der Vermeidung von COVID-19 bildet sich dabei auch in einem statistisch signifikanten Vorteil im Preferred Term (PT) **COVID-19 (System Organ Class [SOC] Infektionen und parasitäre Erkrankungen)** im Rahmen der Analysen zur Sicherheit ab (siehe Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36).

Die Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart bezüglich der Endpunkte **Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91** und **bis Tag 181** stellen ebenfalls eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Allerdings werden die Ergebnisse dieser Endpunkte bereits überwiegend im Rahmen der Endpunkte zum Anteil an Patient:innen mit einer symptomatischen COVID-19 abgebildet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalyse erfolgt an dieser Stelle daher nur ergänzend.

Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung

Der Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung** in der Studie SUPERNOVA setzt das Vorliegen einer für schwere COVID-19-Verläufe typischen Symptomatik (Lungenentzündung und/oder Hypoxämie und einem Score von mindestens 5 auf der klinischen Progressionsskala der WHO) zum Erreichen des Endpunkts voraus. Schwere COVID-19-Ereignisse werden ebenfalls getrennt nach sämtlichen Varianten und Varianten ohne F456L-Mutation berichtet. In beiden Behandlungsarmen trat jeweils nur ein Fall einer schweren COVID-19 auf, sodass für diesen Endpunkt entsprechend kein Unterschied gezeigt werden konnte.

Im Rahmen des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung** zeigt sich mit insgesamt sehr niedrigen Ereignisraten zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Sipavibart-Arm und dem Kontroll-Arm. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Hospitalisierung

Die Hospitalisierung wird im Rahmen der symptom-spezifischen Wirksamkeit innerhalb eines kombinierten Endpunkts dargestellt. Der kombinierte Endpunkt wird erreicht, wenn der Patient/die Patientin aufgrund einer COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden muss oder der Tod aufgrund COVID-19 eintritt. Zudem erfolgt die Betrachtung der beiden Einzelkomponenten des Endpunkts, um eine geeignete Interpretation des kombinierten Endpunkts zu gewährleisten. Analog zu den wenigen schweren Ereignissen von COVID-19-Erkrankungen traten auch in diesem Endpunkt nur sehr wenige Ereignisse auf, sodass sich im Rahmen des kombinierten Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit entweder COVID-19-bezogener Hospitalisierung oder Tod** sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.

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 die nutzenbewertungsrelevante VO-Population der Studie SUPERNOVA nur Patient:innen im Anwendungsgebiet mit schweren Vorerkrankungen und Therapien umfasst, die zu einer starken Beeinträchtigung des Immunsystems führen. 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 die Endpunkte zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (**Gesamtraten unerwünschte Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE], Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse und Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen [Mortalität]**) sowie bei **Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI)** lag weder zur Erstdosisanalyse noch für den gesamten Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor. Somit zeigten sich keine Vor- oder Nachteile unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart und es wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Grundsätzlich erfolgt eine Darstellung unerwünschter Ereignisse, SUE sowie schwerer unerwünschter Ereignisse 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.

Für die unterwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart und es wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Endpunkte SUE und **schwere unerwünschte Ereignisse** nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit zeigten sich keine Vor- oder Nachteile unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart und es wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

In der Nutzendimension **Sicherheit** zeigen sich für das FPAS der VO-Population der Studie SUPERNOVA nur wenige, klinisch nicht-relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau zeigen sich somit in der Studie SUPERNOVA für das FPAS der VO-Population für die Nutzendimension **Sicherheit** keine patientenrelevanten Unterschiede.

Subgruppenanalysen

Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale ergaben sich für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Sicherheit keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. Darüber hinaus liegt für keinen der beobachteten Subgruppeneffekte eine biologische Rationale vor.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Sipavibart ist die einzige auf dem deutschen Markt verfügbare medikamentöse Präexpositionsprophylaxe von COVID-19, die eine nachweisliche klinische Wirksamkeit gegenüber SARS-CoV-2-Varianten mit und ohne F456L-Mutation im Studienzeitraum zeigt. Sipavibart zeigt eine klinische Wirksamkeit gegenüber allen Virusvarianten im Beobachtungszeitraum der Studie für sechs Monate. Die nutzenbewertungsrelevante VO-Population umfasst Patient:innen im Anwendungsgebiet, für die aufgrund schwerwiegender Grunderkrankungen und/oder Therapien kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Wie im Rahmen mehrerer Untersuchungen dargelegt, sind diese Patient:innen ohne eine medikamentöse Präexpositionsprophylaxe einem besonders hohen Risiko für einen schweren und damit potenziell auch tödlichen Verlauf der COVID-19 ausgesetzt. In dieser Population kommt es weiterhin in bedeutendem Maß zu Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 und Todesfällen. Das Verhindern einer symptomatischen COVID-19 ist daher einer der wichtigsten

Faktoren in der Bewertung des Nutzens von Sipavibart zur SARS-CoV-2-Präexpositionsprophylaxe.

Für die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie SUPERNOVA zeigen sich im FPAS der VO-Population ausschließlich patientenrelevante Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart. Die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart senkt das Risiko der Patient:innen der besonders vulnerablen VO-Population für das Auftreten einer symptomatischen COVID-19 über einen Zeitraum von 91 Tagen sowie von 181 Tagen deutlich. Diese Patient:innen sind in der Folge deutlich seltener dem Risiko eines schweren Verlaufs ausgesetzt. Dabei zeigte sich, dass Sipavibart eine breite klinische Wirksamkeit bezüglich der COVID-19 auslösenden SARS-CoV-2-Varianten aufweist.

Zusätzlich zeigt Sipavibart ein gutes Sicherheitsprofil und weist keine Arzneimittelinteraktion auf.

Insgesamt zeigte die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart für das FPAS der VO-Population der Studie SUPERNOVA eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT. Daraus resultiert in der VO-Population für die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart im Vergleich zur zVT insgesamt 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

Sipavibart (KAVIGALE®) ist ein monoklonaler Antikörper, der gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 300 mg, angewendet als eine intramuskuläre (i.m.) Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels oder eine intravenöse (i.v.) Infusion, indiziert ist zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind (1).

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sipavibart zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, 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 20.01.2025. Die dauerhafte Erstattungsfähigkeit der medikamentösen COVID-19-Präexpositionsprophylaxe wurde mit der am 8. April 2023 in Kraft getretenen Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 („COVID-19-Vorsorgeverordnung“) geregelt und beschränkt sich auf eine besondere Risikopopulation (2). Gemäß G-BA-Beratung vom 14. Dezember 2023 berücksichtigt die Nutzenbewertung ausschließlich die Patientenpopulation, für die eine Erstattungsfähigkeit gemäß o. g. Rechtsverordnung zum Zeitpunkt der Beschlussfassung gegeben ist. Daher wird gemäß dieser Verordnung im Dossier die Population der Patient:innen dargestellt (VO-Population), für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann (2). Als Grundlage zur Identifikation von Patient:innen in den Studien SUPERNOVA und NOVELLA, die Teil der nutzenbewertungsrelevanten Population sind, werden dabei die Kriterien der STIKO für eine Empfehlung zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 herangezogen (3). Eine umfassende Beschreibung der Kriterien erfolgt im Rahmen der Studienbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Bewertung der Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ (4).

Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), gesundheitsbezogene Lebensqualität

und Sicherheit herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCT herangezogen. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung sind wie folgt definiert:

Population

Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind (1). Im vorliegenden Dossier wird die gemäß der am 08. April 2023 in Kraft getretenen COVID-19-Vorsorgeverordnung nutzenbewertungsrelevante Population (VO-Population), dargestellt.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart gemäß Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg, angewendet als eine i.m. Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels oder eine i.v. Infusion von 300 mg Sipavibart (1).

Vergleichstherapie

Als zVT wurde vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet „beobachtendes Abwarten“ festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 14. Dezember 2023, Vorgangsnummer 2023-B-269). (4).

Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt.

Der G-BA führte im Beratungsgespräch an, dass der Vergleich gegen Placebo eine angemessene Umsetzung der zVT darstellt. Aufgrund der in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegten Rationale wird die Umsetzung der zVT „beobachtendes Abwarten“ bei der Bewertung der Relevanz von Studien im Anwendungsgebiet nicht ausschließlich auf die Gabe von Placebo beschränkt, sondern umfasst auch weitere Wirkstoffe (z. B. Tixagevimab/Cilgavimab), bei welchen jedoch von keinem maßgeblichen Effekt auf die dargestellten Endpunkte auszugehen ist.

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 bei Erwachsenen und Jugendlichen	Patient:innen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion Kinder <12 Jahre oder mit einem Körpergewicht <40 kg	A1 andere Population
Intervention^a	Sipavibart (1)	Andere Dosierungen von Sipavibart oder andere Kombinations- oder Monotherapien	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten ^b	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-1-/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 ^c	A7 anderer Publikationstyp
Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	A8 keine Ergebnisse

a: Die Intervention muss gemäß der aktuellen deutschen Fachinformation verabreicht werden.

b: Der G-BA führt in diesem Zusammenhang aus, dass ein Vergleich gegen Placebo eine angemessene Umsetzung der zVT darstellt. Ein Vergleich gegenüber Placebo oder einem Präparat, das wegen unzureichender in vitro-Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesener klinischer Wirksamkeit gegenüber den Virusvarianten während der Studiendurchführung die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit nicht verzerrt, stellt somit ebenfalls eine adäquate Umsetzung der zVT dar (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1).

c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde über die Suchplattform Ovid® in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane 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 (Sipavibart, KAVIGALE[®]) 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](http://www.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](http://www.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 (Sipavibart, KAVIGALE[®], Entwicklungsname AZD3152) 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.

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 Sozialgesetzbuch (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.

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

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
- ergebnisgesteuerte 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 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-

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.

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 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

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.

krankheitsspezifische Daten zusammengefasst. Folgende Faktoren wurden, sofern vorliegend, berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Land
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Raucherstatus
- Erstdosis Injektionsstelle
- SARS-CoV-2-RT-PCR-Status
- COVID-19-Impfung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung
- vorherige SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung
- Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung
- vorherige COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2-Infektion
- Organ- oder Stammzelltransplantat erhalten
- maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung
- Einnahme immunsupprimierender Medikamente
- Einschätzung des Elektrokardiogramms (EKG)
- hämatologische Malignitäten
- moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz wie z. B. Hämodialyse

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 und das 95%-KI basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsfaktoren COVID-19-Impfung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (Ja vs. Nein), Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung (Ja vs. Nein) und SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (Ja vs. Nein) als Kovariaten. Sollte das Poisson-Modell nicht konvergieren, wird die Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Methode mit denselben Stratifizierungsfaktoren wie bei der Poisson-Regression angewendet. Sollte auch diese Methode nicht konvergieren, wird eine unstratifizierte Chi-Quadrat-Methode verwendet. OR und Risikodifferenz (RD) werden analog berechnet. 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. 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 Zeit bis zum Ereignis dargestellt. Als Effektschätzer werden Hazard Ratio (HR) aus einer Cox-Regression mit Stratifizierung nach COVID-19-Impfung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (Ja vs. Nein), Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung (Ja vs. Nein) und SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (Ja vs. Nein) dargestellt. Für die HR werden die entsprechenden 95%-KI sowie die p-Werte dargestellt. Patient:innen, die die Studie abbrechen, versterben oder Lost-to-follow-up sind, werden zu dem letzten bekannten Zeitpunkt zensiert.

Analysepopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die bewertungsrelevante Population, die den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entspricht, herangezogen (2). Diese Population wird als Verordnungspopulation (VO-Population) bezeichnet. Versicherte Patient:innen haben Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19, wenn aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung mit einer Schutzimpfung erzielt werden kann.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs zur Nutzenbewertung von Sipavibart (Vorgangsnummer 2023-8-269) wurde seitens des G-BA darauf hingewiesen, dass über den Verordnungstext hinaus medizinische Kriterien anzuwenden sind, um diejenige Population definieren zu können, für die gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung ein Anspruch auf Erstattung besteht (4). In der

STIKO-Empfehlung einer COVID-19-Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab definiert die STIKO die Kriterien für eine erwartbare oder nachgewiesene starke Einschränkung der Immunantwort und damit die Population, für die eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe infrage kommt:

- Personen nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution
- Personen unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist
- Personen unter CAR-T-Zell-Therapie
- Personen unter starker Immunsuppression, z. B. nach Transplantation eines soliden Organs oder unter laufender Chemotherapie
- Personen mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen.

Diese STIKO-Kriterien werden zur Selektion der VO-Population aus der Gesamtpopulation der Studien SUPERNOVA und NOVELLA herangezogen (3). Im Hinblick auf die Anwendung eines intensivierten Impfschemas werden von der STIKO Kriterien beschrieben, die Patient:innen mit relevanter bzw. erwartbar geringer Einschränkung der Impfantwort abbilden, diese beziehen sich jedoch nicht konkret auf den Kontext einer medikamentösen Präexpositionsprophylaxe von COVID-19.

Zu Studienbeginn wurden für die Studienteilnehmer:innen der Studie SUPERNOVA Erkrankungen und Therapien mit Einschränkung der Immunantwort im Rahmen des Studieneinschlusses umfassend und systematisch erhoben sowie dokumentiert. Die genaue Umsetzung der Selektion der nutzenbewertungsrelevanten Patient:innenpopulation in der Studie SUPERNOVA gemäß STIKO-Kriterien für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe wird in der Studienbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. In der Studie NOVELLA wurden die Merkmale und Charakteristika, welche als Kriterien für die Selektion der VO-Population gemäß der STIKO erforderlich sind, abweichend erhoben und dokumentiert, sodass lediglich eine Annäherung an die Selektion möglich war.

Für alle Auswertungen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die bewertungsrelevante VO-Population herangezogen.

In der Studie SUPERNOVA wird für die Auswertungen zur Wirksamkeit das FPAS dargestellt, welches alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation umfasst und Patient:innen mit positivem SARS-CoV-2-RT-PCR zu Studienbeginn ausschließt. Alle Patienten des FPAS der VO-Population erhielten die Studienmedikation, zu der sie randomisiert wurden, sodass für die Auswertungen zur Sicherheit das FPAS auch dem Safety Analysis Set entspricht.

Analysezeitpunkte

Im Rahmen der Studie SUPERNOVA wurden die patientenrelevanten Endpunkte zu unterschiedlichen Zeitpunkten betrachtet. Die Wirksamkeitsendpunkte werden zu Tag 91 sowie zu Tag 181 nach Gabe der ersten Studienmedikation dargestellt. Für die Endpunkte zur Beurteilung der Sicherheit werden die Zeitpunkte nach Gabe der ersten Dosis von Sipavibart bzw. der Medikation im Kontroll-Arm vor Gabe einer möglichen zweiten Dosis sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg betrachtet.

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 Sipavibart

Nutzendimensionen	Patientenrelevante Endpunkte der Studie SUPERNOVA
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Tod aufgrund COVID-19
Morbidität	<p>Symptomspezifische Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung bis Tag 91 bzw. Tag 181 • Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91 bzw. Tag 181 • Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung bis Tag 91 bzw. Tag 181 • Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91 bzw. Tag 181 • Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19 <ul style="list-style-type: none"> ○ Hospitalisierung aufgrund COVID-19 ○ Tod aufgrund COVID-19 <p>Ergänzend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zu einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung bis Tag 91 bzw. Tag 181 • Zeit bis zu einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91 bzw. Tag 181
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben

Nutzendimensionen	Patientenrelevante Endpunkte der Studie SUPERNOVA
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 • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen • UE, die zum Tod führen (Mortalität) <p>UESI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxie und andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Immunkomplexkrankheit • Kardiovaskuläre 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 <p>Die Auswertungen zur Sicherheit werden jeweils als Erstdosisanalyse und über den gesamten Beobachtungszeitraum dargestellt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Mortalität

Die Gesamtmortalität wird in der Studie definiert als Tod aufgrund jeglicher Ursache von Randomisierung bis Studienende. Zusätzlich wird in der Studie SUPERNOVA Tod aufgrund COVID-19 zu Tag 91 bzw. Tag 181 bei Patient:innen operationalisiert.

Die Validität des Endpunkts Gesamtmortalität ist gegeben. Die Gesamtmortalität gilt unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (5). Durch die eindeutige und objektive Definition, die objektive Messbarkeit der Gesamtmortalität und aufgrund der Tatsache, dass dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, stellt die Gesamtmortalität den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar. Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im SGB V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (6, 7). Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Entsprechend ist die Gesamtmortalität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der Verfo anzusehen.

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 und/oder nach durchgemachten SARS-CoV-2-Infektionen keinen oder keinen ausreichenden entsprechenden Immunschutz aufbauen können. 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. Der primäre Endpunkt „Aufreten und die Zeit bis zur symptomatischen COVID-19-Erkrankung“ (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) wurde aufgrund des Auftretens von SARS-CoV-2 XBB-Varianten mit F456L-Mutation während der Studiendurchführung und in Absprache mit der Zulassungsbehörde um einen ko-primären Endpunkt bezogen auf Varianten ohne F456L-Mutation erweitert.

Zur Beurteilung einer SARS-CoV-2-Infektion und der symptomspezifischen Wirksamkeit werden folgende Endpunkte dargestellt, jeweils unterschieden nach COVID-19 durch sämtliche SARS-CoV-2-Varianten verursacht sowie durch SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation:

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

Ergänzend werden das Auftreten von symptomatischer COVID-19-Erkrankung anhand von Ereigniszeitanalysen dargestellt, ebenfalls jeweils unterschieden nach COVID-19 durch sämtliche SARS-CoV-2-Varianten verursacht sowie durch SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation:

- Zeit bis zu einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung

Die beschriebenen Endpunkte werden zu Tag 91 und zu Tag 181 nach der 1. Gabe der Studienmedikation untersucht.

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. Während dieser Kontakte beurteilt der Prüfarzt/die Prüfarztin, ob die Teilnehmer:innen in der vergangenen Woche die klinischen Kriterien für eine SARS-CoV-2-Infektion (in Anlehnung an die COVID-19-Falldefinition der WHO 2022, (8)) erfüllen.

Demnach erfüllt eine Person die klinischen Kriterien bei Vorliegen von:

- zwei der folgenden Fälle: akutem Auftreten von Fieber (subjektive Definition), Husten, positiver COVID-19-Test (Antigen-Schnelltest oder RT-PCR)

ODER

- akutem Auftreten von drei oder mehr der folgenden Anzeichen oder Symptome: Fieber, Husten, allgemeine Schwäche/Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Halsschmerzen, Schnupfen, Dyspnoe, Übelkeit/Durchfall/Anorexie

Berichtet ein:e Teilnehmer:in über COVID-19-ähnliche Symptome, dann sollte ein außerplanmäßiger Besuch durchgeführt werden. Bei dem außerplanmäßigen Besuch sollten Prüfarzt:innen alle berichteten Symptome der Teilnehmenden, einschließlich der milden Symptome, diskutieren, um festzustellen, ob der Teilnehmer die klinischen Kriterien entsprechend der COVID-19-Falldefinition der WHO für einen „Krankheitsbesuch“ erfüllt. In diesem Fall wird die COVID-19-Ersteinschätzung durchgeführt.

Das Zentrum des Prüfarztes/der Prüfarztin muss innerhalb von drei Tagen nachdem die Symptome berichtet werden, den Krankheitsbesuch durchführen. Teilnehmer:innen, die Symptome entwickeln, die auf COVID-19 zurückzuführen sein könnten, müssen darauf hingewiesen werden, sich schnellstmöglich an das Studienzentrum zu wenden.

Krankheitsbesuche sollten nur eingeleitet werden, wenn ein:e Teilnehmer:in eines der folgenden Kriterien erfüllt (in Anlehnung an die COVID-19-Falldefinition der WHO 2022, (8)):

- zwei der folgenden Symptome: Fieber, Husten, positiver COVID-19-Test (Antigen-Schnelltest oder RT-PCR)

ODER

- akutes Auftreten von drei oder mehr der folgenden Anzeichen oder Symptome: Fieber, Husten, allgemeine Schwäche/Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Halsschmerzen, Schnupfen, Dyspnoe, Übelkeit/Durchfall/Anorexie, Bindehautentzündung, positiver COVID-19-Test, Symptom, welches nach Beurteilung durch den Prüfarzt/die Prüfarztin mit COVID-19 in Verbindung steht

Patient:innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung (positiver PCR-COVID-19-Test) wurden angewiesen, ihre COVID-19-Symptome und ihre Körpertemperatur in einem Abstand von 24 Stunden in einem elektronischen Symptomtagebuch zu dokumentieren bis die Symptome abklingen oder bis Tag 14 der Erkrankung, um so den Symptomverlauf zu bewerten.

Eine schwere COVID-19-Erkrankung liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse vorliegt:

- Lungenentzündung (Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$), Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate)

- Hypoxämie (periphere kapillare Sauerstoffsättigung [SpO₂] <90% in Raumluft und/oder schwere Atemnot)

UND der Patient/die Patientin einen Wert von mindestens 5 auf der klinischen Progressionsskala der WHO aufweist (siehe Abbildung 1).

Patientenstatus	Beschreibung	WHO-CPS Score
Nicht-infiziert	Kein Virusnachweis (PCR negativ)	0
Ambulant leichte Erkrankung	Asymptomatisch, Virusnachweis (PCR positiv)	1
	Symptomatisch, unabhängige Versorgung	2
	Symptomatisch, Hilfe bei Versorgung notwendig	3
Krankenhaus mittelschwere Erkrankung	Keine Sauerstofftherapie	4
	Low-Flow Sauerstoff über Maske oder Nasensonden	5
Intensivstation schwere Erkrankung	High-Flow Sauerstoff oder nicht-invasive Beatmung (ohne Intubation)	6
	Intubation und mechanische Beatmung	7
	Weiterer Abfall der Sauerstoffversorgung unter mechanischer Beatmung <u>oder</u> medikamentöser Kreislaufstabilisierung	8
	Mechanische Beatmung <u>und</u> medikamentöse Kreislaufstabilisierung, Dialysepflichtigkeit oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)	9
Verstorben	Tod	10

Abbildung 1: Einteilung der COVID-19-Erkrankung in klinische Schweregrade gemäß der WHO

Quelle: erstellt nach (9)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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. Patient:innen mit einer Hospitalisierung oder Tod aufgrund von COVID-19 werden ebenfalls als (schwere) symptomatische COVID-19-Ereignisse gewertet.

Zudem bilden Patient:innen mit Immundefizienz genau das Patientenkollektiv ab, innerhalb dessen es weiterhin in bedeutendem Maß zu Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 und Todesfällen kommt. Diese Patient:innen profitieren nicht oder nur unzureichend von den mittlerweile verfügbaren Möglichkeiten zur aktiven Immunisierung oder zurückliegenden SARS-CoV-2-Infektionen. Für diese Patient:innen ist die Prävention einer symptomatischen COVID-19 und damit eines schweren Verlaufs einer reaktiven Therapie vorzuziehen.

Die Hospitalisierung aufgrund einer COVID-19-Erkrankung wird im Rahmen der symptom-spezifischen Wirksamkeit als kombinierter Endpunkt dargestellt. Der Endpunkt wird erreicht, wenn der Patient/die Patientin aufgrund einer COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden muss oder der Tod aufgrund COVID-19 eintritt. Zudem erfolgt die Betrachtung der

beiden Einzelkomponenten des Endpunkts, um eine geeignete Interpretation des kombinierten Endpunkts zu gewährleisten.

Allgemein ist eine Hospitalisierung für Patient:innen sehr belastend. Die Belastung entsteht sowohl durch die der Hospitalisierung zugrunde liegende Verschlechterung der Symptomatik als auch durch den Krankenhausaufenthalt selbst. Dabei weisen Patient:innen mit Immundefizienz ein besonders hohes Hospitalisierungsrisiko auf (10-12), das in Abhängigkeit der jeweiligen Grunderkrankung auch nach mindestens dreimaliger Impfung gegen SARS-CoV-2 sogar bis zu 13,1-mal höher liegt, als in der Allgemeinbevölkerung (13). Hospitalisierungen im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung sind zudem mit einer schlechteren Prognose sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (14). Mit Fortschreiten der Erkrankung und der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung steigt die Mortalitätsrate auf 50% (14). Eine Hospitalisierung wegen COVID-19 ist zudem auch nach Entlassung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer erneuten Hospitalisierung oder zu versterben assoziiert (15). Somit ist eine Hospitalisierung ein kritischer Marker für den weiteren Krankheitsverlauf.

Für Patient:innen mit eingeschränktem Immunsystem geht eine Hospitalisierung mit einem noch höheren Risiko für Folgekomplikationen einher als für Patient:innen mit funktionalem Immunsystem. So zeigt eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) unter GKV-Versicherten, dass der Anteil der Verstorbenen unter immundefizienten Patient:innen, die aufgrund von COVID-19 hospitalisiert wurden, um 51% höher liegt, als unter Patient:innen ohne Einschränkungen des Immunsystems (RR [95%-KI]: 1,51 [1,46; 1,57]) (10). Auch waren COVID-19-assoziierte Krankenhausaufenthalte von Patient:innen mit eingeschränktem Immunsystem im Durchschnitt etwa 18% länger (10).

Auch eine weitere Studie aus Deutschland zeigt ein deutlich höheres Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf unter hospitalisierten Patient:innen mit Immundefizienz und schwerer akuter respiratorischer Infektion (SARI) aufgrund von COVID-19 im Vergleich zu Patient:innen ohne Immundefizienz. So unterlagen diese Patient:innen einem signifikant erhöhten Risiko während der Hospitalisierung eine intensivmedizinische Behandlung zu benötigen (OR [95%-KI]: 1,3 [1,2; 1,4]), künstlich beatmet werden zu müssen (OR [95%-KI]: 1,2 [1,0; 1,3]) oder zu versterben (OR [95%-KI]: 1,5 [1,4; 1,7]) (16).

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Die Vermeidung von Hospitalisierungen ist gemäß AM-NutzenV unabhängig von ihrer Ursache im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustands direkt patientenrelevant. Hospitalisierungen und andere medizinische Kontakte können in klinischen Studien eindeutig dokumentiert werden und sind daher objektiv erfass- und auswertbar. In den vorliegenden

Studien wurden Hospitalisierungen von mindestens 24 Stunden betrachtet, was den subjektiven Einfluss einzelner Personen des medizinischen Fachpersonals minimiert.

Sicherheit

Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird nach internationalen Standards (ICH E6) erhoben (17).

Folgende unerwünschte Ereignisse werden im Dossier dargestellt:

- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse
- Gesamtrate nicht-schwere unerwünschte Ereignisse
- Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse
- unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (Mortalität)
- UESI
 - Anaphylaxie und andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Immunkomplexkrankheit (PT Typ-III-Allergie)
 - kardiovaskuläre Ereignisse und Thromboseereignisse

Schwerwiegend ist ein unerwünschtes Ereignis, 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. Die Unterteilung unerwünschter Ereignisse in schwere und nicht-schwere unerwünschte Ereignisse erfolgt gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Graden. Als schwer werden unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 bezeichnet, nicht-schwer gelten unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≤ 2 .

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, SUE und schweren unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss von Folgekomplikationen von COVID-19 werden ebenfalls dargestellt. Die entsprechenden Ereignisse, die als Folgekomplikation gewertet werden, sind in Anhang 4-G aufgeführt.

Die Kriterien der UESI sind in Anhang 4-G aufgeführt.

Zusätzlich werden unerwünschte Ereignisse, SUE, schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT entsprechend den geforderten Kriterien berichtet.

Die unerwünschten Ereignisse wurden in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA] Version 26.1) 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 (6).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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.

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.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um Ergebnisse mehrerer, vergleichbarer Studien quantitativ zusammenzufassen. Sofern die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, den Ein- und Ausschlusskriterien zur Bestimmung der Studienpopulation, der eingeschlossenen Studienpopulation anhand der Baseline-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte sind, soll eine quantitative Zusammenfassung der Studienresultate durch eine Meta-Analyse erfolgen.

Mittels der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnten die Studien **SUPERNOVA** und **NOVELLA** identifiziert werden. Die Studie SUPERNOVA dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in dem vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT. Die Studie NOVELLA wird ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-G).

Die Teilnehmer:innen der Studien waren in der Studie SUPERNOVA Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. In die Studie NOVELLA wurden nur Erwachsene mit mindestens 45 kg Körpergewicht eingeschlossen. Bei den Teilnehmer:innen beider Studien lag aufgrund von Erkrankungen und/oder Therapien eine Beeinträchtigung des Immunsystems vor. In der Studie SUPERNOVA erfolgte die Gabe der Studienmedikation bzw. des Komparators zu Studienbeginn, für einige Patient:innen war eine Dosiswiederholung der Studienmedikation nach 180 Tagen möglich. In der Studie NOVELLA wurde eine Einzeldosis von Sipavibart bzw. Placebo nur zu Beginn der Studie verabreicht. Die Operationalisierungen der Endpunkte, die in beiden Studien erhoben wurden, sind hinreichend

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.

ähnlich. Neben den unerwünschten Ereignissen liegen jedoch nur Endpunkte zur Gesamtmortalität, zum Auftreten von COVID-19 ohne Unterscheidung von SARS-CoV-2-Varianten sowie zum Auftreten von COVID-19 ohne Unterscheidung der Schwere der COVID-19 und Hospitalisierung vor, die in beiden Studien berichtet werden und somit für eine Meta-Analyse geeignet wären.

Insgesamt ergeben sich folgende Gründe, die eine adäquate Zusammenfassung der Studien anhand einer Meta-Analyse ausschließen:

- Das Ziel der Studie NOVELLA war primär die Untersuchung der Sicherheit und sekundär die Messung der Titer für neutralisierende Antikörper gegen die neuen dominanten SARS-CoV-2-Varianten. Eine formale statistische Hypothese lag nicht vor und der Bericht erfolgte nach deskriptiver und explorativer Natur. Für diese Fragestellung ist die Betrachtung einer kleineren Studienpopulation hinreichend. Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung, bei der insbesondere die Wirksamkeit und Sicherheit von Sipavibart beurteilt werden soll, ist die Anzahl der Patienten sehr gering und zudem auch deutlich geringer im Vergleich zu den Fallzahlen der Studie SUPERNOVA.
- Das Vorgehen nach dem Auftreten von COVID-19-Symptomen ist in den beiden Studien unterschiedlich spezifiziert, sodass die Erhebung der Endpunkte zum Auftreten von COVID-19 potenziell nicht vergleichbar ist. In der Studie SUPERNOVA muss nach Bericht von COVID-19-Symptomen durch den Patienten bei einer der regelmäßigen Visiten oder aufgrund von ungeplanter Meldung durch den Patienten innerhalb von drei Tagen eine Visite aufgrund von Erkrankung erfolgen, wobei auch ein RT-PCR-Test durchgeführt wird. In der Studie NOVELLA wurde nach dem Bericht von COVID-19-Symptomen entsprechend den vorläufigen Empfehlungen zu den Methoden der Prävention, Diagnose und Behandlung von Infektionen mit dem neuartigen SARS-CoV-2 des russischen Gesundheitsministeriums, Version 17 vom 14. Dezember 2022 vorgegangen und eine Visite durch eine medizinische Fachkraft angefragt, welche einen COVID-19-Antigen-Test oder RT-PCR-Test veranlasst. Zudem informiert der Patient den Prüfarzt über den Symptombeginn und muss diesem bei Vorliegen des COVID-19-Testergebnisses innerhalb von drei Tagen mitteilen.
- Der Anteil der Studienteilnehmer:innen, welche im Mittel bereits vor Studienbeginn eine SARS-CoV-2-Infektion hatten, lag in der Studie NOVELLA vergleichsweise hoch mit 65,5% im Sipavibart-Arm und 58,6% im Kontroll-Arm. In der Studie SUPERNOVA war dieser Anteil mit 45,1% im Sipavibart-Arm und 45,3% im Kontroll-Arm erheblich geringer.

Diese Unterschiede zwischen den Studien führen daher zu einer Heterogenität der Populationen. Dies zeigt sich auch bei Betrachtung der Endpunkte der beiden Studien. So zeigen sich über mehrere Endpunkte hinweg heterogene Ergebnisse, insbesondere zwischen den Vergleichsarmen der beiden Studien.

Die Anzahl an Patient:innen in den relevanten Teilpopulationen der Studien SUPERNOVA und NOVELLA sind unausgeglichen. So sind im FPAS der Studie SUPERNOVA 1.073 Patient:innen eingeschlossen, während es im Full Analysis Set (FAS) der relevanten Teilpopulation der Studie NOVELLA lediglich 26 Patient:innen sind. Bei einer Meta-Analyse hätten die Ergebnisse der Studie NOVELLA demzufolge nur einen geringen Einfluss auf die jeweiligen Effektschätzer der Meta-Analyse.

Aufgrund der populationsbedingten sowie der statistischen Heterogenität zwischen den Studien wird auf eine Meta-Analyse verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Endpunktspezifisch werden in der Studie SUPERNOVA für die vorliegende Nutzenbewertung Ergebnisse durch entsprechende alternative Operationalisierungen und Effektmaße auf ihre Robustheit hin untersucht.

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zur „Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19“ bzw. „Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)“ werden wie auch im SAP der Studie präspezifiziert jeweils ergänzend zu den dichotomen Endpunkten dargestellt. Für den primären Estimand werden die Endpunkte zu COVID-19 Ereignissen mit der While-on-Treatment Strategie ausgewertet und entsprechend als Hauptanalyse berichtet. Dabei stellen die Entblindung und die Gabe eines weiteren Präparats zur Prävention der COVID-19 sogenannte Intercurrent Events (ICE) dar. Patient:innen mit einem ICE werden in der Analyse gemäß der primären Strategie für den dichotomen Endpunkt als Patient:innen ohne Ereignis gewertet. Für den ko-primären Endpunkt, der auf SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation einschränkt, werden COVID-19 Ereignisse mit anderen SARS-CoV-2-Varianten ebenfalls als ICE gewertet. Für eine Sensitivitätsanalyse mit dem Ansatz der Treatment Policy Strategie werden die beschriebenen ICE nicht berücksichtigt und die COVID-19 Ereignisse entsprechend unabhängig vom Auftreten eines ICE berichtet und in Anhang 4-G dargestellt.

Die Auswertung zu Tag 91, die im SAP als Sensitivitätsanalyse beschrieben ist, wird im vorliegenden Dossier als Hauptanalyse für die Wirksamkeit zusammen mit den Auswertungen zu Tag 181 berichtet. Weitere im SAP beschriebene Sensitivitätsanalysen berücksichtigen die Ergebnisse der lokalen bzw. zentralen SARS-CoV-2-RT PCR Testungen, die Imputation bei nicht verfügbaren Sequenzierungen, variantenspezifische Auswertungen sowie verschiedene Szenarien zur ersten und zweiten Gabe der Studienmedikation. Diese werden für die Nutzenbewertung in Deutschland als nicht relevant erachtet.

In Abschnitt 4.3.1.3 werden somit die Ergebnisse zu Tag 91 und Tag 181 in der dichotomen Analyse und der Ereigniszeitanalyse für die symptomsspezifische Wirksamkeit präsentiert. Die Ergebnisse zur Treatment Policy Strategie werden in Anhang 4-G dargestellt

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 Studienpopulation wurden Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen können, 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. Damit wurden viele post hoc spezifizierte, statistische Tests 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.

Für die Studie SUPERNOVA wurden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen hinsichtlich der folgenden Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben wurden, dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Region (USA vs. Europa vs. andere)
- BMI (< 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²)
- EKG (Normal vs. Abnormal)
- COVID-19-Impfung innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein)

- vorherige SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein)
- vorherige Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb der letzten zwölf Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein)
- COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2-Infektion (Ja vs. Nein)
- Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen (Ja vs. Nein)
- maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung (Ja vs. Nein)
- Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten (Ja vs. Nein)
- moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz (Ja vs. Nein)
- hämatologische Malignität (Ja vs. Nein)

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

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.

indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

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

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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-Burke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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
SUPERNOVA (NCT05648110) ^c	Ja	Ja	Laufend	Beobachtungsdauer: 451 Tage Start: Dezember 2022 ^a Primärer Datenschnitt: 29. März 2024	<u>Experimental (Main Cohort):</u> Sipavibart (300 mg, i.m.) ^b <u>Kontrolle:</u> Placebo (300 mg, i.m.) bzw. Tixagevimab/ Cilgavimab ^a (600 mg, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i.m. Injektionen von je 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab)
SUPERNOVA (Substudie) (NCT05648110) ^c	Nein	Ja	Abgeschlossen	Beobachtungsdauer: 451 Tage Start: Juli 2023 Primärer Datenschnitt: 07. September 2023 Weiterer Datenschnitt (Tag 91 Follow-Up): 10. November 2023	<u>Experimental:</u> Sipavibart (1.200 mg, i.v.) <u>Kontrolle:</u> Tixagevimab/ Cilgavimab (300 mg, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i.m. Injektionen von je 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab)
NOVELLA ^d (NCT06057064)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Beobachtungsdauer: 181 Tage Datenschnitt: 08. Juli 2024 ^e	<u>Experimental:</u> Sipavibart (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
LITTLE DIPPER (NCT05872958)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Beobachtungsdauer: 1 Tag (Follow-up: 12 Monate) Datenschnitt: 15. November 2023	<u>Experimental:</u> Sipavibart (300 mg, i.m.) (300 mg, i.v.) (600 mg, i.m.) (600 mg, i.v.) (1.200 mg, i.v.) <u>Kontrolle:</u> Placebo (i.m. oder i.v.)
<p>a: Studienende (Data Base Lock) der Studie SUPERNOVA ist geplant zum 21. März 2025</p> <p>b: Die Präexposition prophylaxe erfolgte mit 300 mg Sipavibart i.m. an Tag 1 und ggf. Tag 181 der Studie.</p> <p>c: Im Studienregister Clinicaltrials.gov werden die Hauptkohorte der Studie SUPERNOVA und die Kohorte der Substudie unter einer gemeinsamen NCT-Nummer geführt</p> <p>d: Die Studie NOVELLA wird ergänzend dargestellt.</p> <p>e: Letzte Visite des letzten Patienten war der 17. Mai 2024, Studienende (Data Base Lock) der Studie NOVELLA war der 08. Juli 2024.</p> <p>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 16.12.2024.

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
SUPERNOVA (substudy) (NCT05648110)	Abweichende Dosierung der Intervention (1.200 mg i.v)
LITTLE DIPPER (NCT05872958)	Abweichende Population (gesunde Studienteilnehmer:innen)
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 zum zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) Sipavibart am 16. Dezember 2024 ergab insgesamt 22 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 7$) wurden die verbleibenden 15 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert wurden. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden alle 15 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen (Anhang 4-C1, Abbildung 2). Es wurde demnach keine relevante Publikation identifiziert, in der Patient:innen mit Sipavibart im Vergleich zur zVT behandelt wurden.

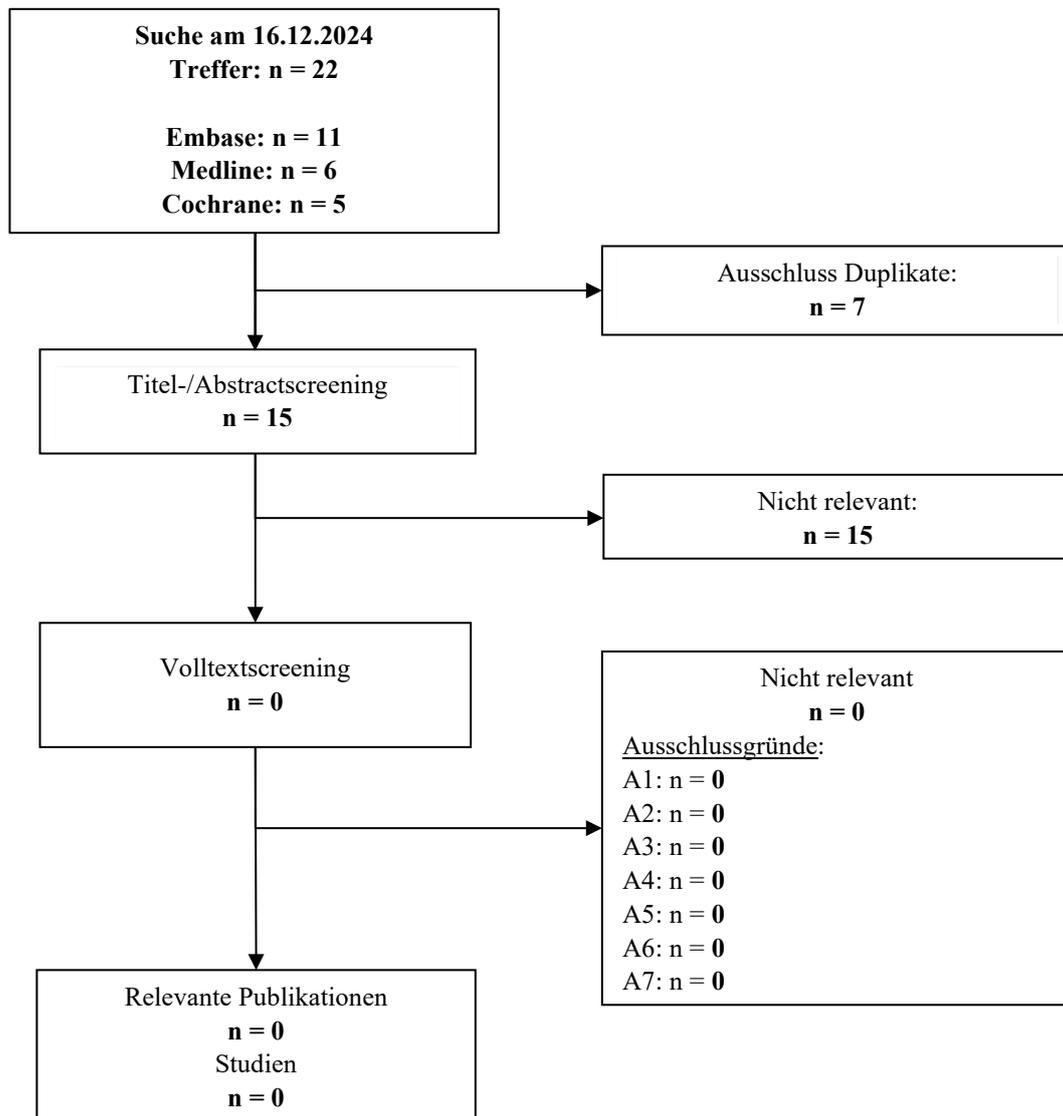


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)
SUPERNOVA	ClinicalTrials.gov (18)	Ja	Nein	Laufend
	EUCTR (19)	Ja	Nein	Laufend
	ICTRP (20, 21)	Ja	Nein	Laufend
NOVELLA ^b	ClinicalTrials.gov (22)	Ja	Nein	Abgeschlossen
	ICTRP (23)	Ja	Nein	Abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Die Studie NOVELLA wird ergänzend dargestellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 16. Dezember 2024.

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 17. Dezember 2024.

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						
SUPERNOVA (NCT05648110)	Ja	Ja	Nein	Ja (24)	Ja (18-21)	Nein
NOVELLA ^e (NCT06057064)	Nein	Ja	Nein	Ja (25)	Ja (22, 23)	Nein
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.</p> <p>e: Die Studie NOVELLA wird ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>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
SUPERNOVA	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase-3-Studie ^a ; Zuteilungsverhältnis: 1:1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind	<u>Randomisierte Patient:innen:</u> Sipavibart (n=1.674) Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab ^b (n=1.675) <u>Im Dossier dargestellte Analysepopulation:</u> Sipavibart (n=548) Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab ^b (n=524)	Bis zu 15 Monaten Beobachtungszeit pro Patient:in; Primärer Datenschnitt: 29. März 2024 Einschluss des ersten Patienten: 31. März 2023 Studiendauer: 03/2023 – laufend ^c	197 Zentren in 18 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Kanada Malaysia, Polen, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, USA, Vereinigte Arabische Emirate, Vereintes Königreich, Vietnam	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Anteil an Patient:innen mit und Zeit bis zur symptomatischen COVID-19-Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) Anteil an Patient:innen mit und Zeit bis zur symptomatischen COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten, ohne F456L-Mutation) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten bzw. SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19

	<p>oder Tod aufgrund COVID-19</p> <p>Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19</p> <p>Anteil an Patient:innen mit Tod aufgrund COVID-19</p> <p><u>Primäre Sicherheitsendpunkte:</u> UE, SUE und UESI</p>
<p>a: Die Studie SUPERNOVA enthält ebenfalls eine Phase-1, in der die Sicherheit von AZD5156 (Wirkstoffkombination Cilgavimab/Sipavibart) getestet wird. Da die Phase für das vorliegende Dossier nicht relevant ist, wird sie im Weiteren nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Zu Studienbeginn haben alle Patient:innen im Kontroll-Arm Tixagevimab/Cilgavimab erhalten. Nach einem globalen Amendment des klinischen Studienprotokolls (V7.0, 4. Juni 2023) wurde eine Anpassung bezüglich der Studienmedikation im Kontroll-Arm dieser Studie vorgenommen und Placebo als Komparator anstatt der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab festgelegt.</p> <p>c: Studienende (Data Base Lock) der Studie SUPERNOVA ist geplant zum 21. März 2025.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

Studie	Sipavibart	Kontrolle ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
SUPERNOVA	Sipavibart (300 mg, angewendet als i.m. Injektion) ^a	Placebo (i.m. Injektion) bestehend aus 0,9%iger Kochsalzlösung Tixagevimab/Cilgavimab ^b (600 mg, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i.m. Injektionen von je 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab)	SARS-CoV-2-Impfstoffe sollten nicht innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Visite und nicht während der ersten 29 Tage der Studie verabreicht werden.
<p>a: Für die Patient:innen war eine Dosiswiederholung der Studienmedikation nach 180 Tagen vorgesehen.</p> <p>b: Zu Studienbeginn haben alle Patient:innen im Kontroll-Arm Tixagevimab/Cilgavimab erhalten. Nach einem globalen Amendment wurde eine Anpassung bezüglich der Studienmedikation im Kontroll-Arm dieser Studie vorgenommen und Placebo als Komparator anstatt der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab festgelegt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristik	Sipavibart N=548	Kontrolle ^a N=525
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	57,6 (13,0)	57,0 (13,3)
Median (Min; Max)	59,0 (19,0; 86,0)	58,0 (12,0; 88,0)
Altersgruppe (in Jahren), n (%)		
≥12 bis <18	0 (0,0)	3 (0,6)
≥18 bis <65	360 (65,7)	349 (66,5)
≥65	188 (34,3)	173 (33,0)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	249 (45,4)	274 (52,2)
Weiblich	299 (54,6)	251 (47,8)
Abstammung, n (%)		
Schwarz oder Afroamerikanisch	55 (10,0)	42 (8,0)
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	2 (0,4)	0 (0,0)
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,2)	1 (0,2)

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

Patientencharakteristik	Sipavibart N=548	Kontrolle^a N=525
Asiatisch	36 (6,6)	44 (8,4)
Kaukasisch	406 (74,1)	383 (73,0)
Andere	8 (1,5)	10 (1,9)
Nicht berichtet	19 (3,5)	25 (4,8)
Mehrere	16 (2,9)	13 (2,5)
Fehlend	5 (0,9)	7 (1,3)
Hispanisch, n (%)		
Ja	77 (14,1)	72 (13,7)
Nein	436 (79,6)	413 (78,7)
Nicht berichtet	35 (6,4)	40 (7,6)
Ethnie, n (%)		
Asiatisch, nicht spezifiziert	25 (4,6)	32 (6,1)
Chinesisch	2 (0,4)	2 (0,4)
Japanisch	0 (0,0)	2 (0,4)
Taiwanesisch	0 (0,0)	1 (0,2)
Koreanisch	1 (0,2)	4 (0,8)
Vietnamesisch	3 (0,5)	0 (0,0)
Andere	517 (94,3)	483 (92,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,2)
Region, n (%)		
USA	323 (58,9)	272 (51,8)
Europa	158 (28,8)	173 (33,0)
Rest der Welt	67 (12,2)	80 (15,2)
Körpergröße (cm)		
Mittelwert (SD)	168,53 (9,7)	170,01 (10,1)
Median (Min; Max)	167,64 (137,2; 196,0)	170,00 (144,8; 198,0)
Körpergewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	81,29 (20,9)	80,38 (20,0)
Median (Min; Max)	79,00 (41,0; 183,0)	18,05 (40,0; 158,8)
BMI (kg/mg²)		
Mittelwert (SD)	28,6 (6,9)	27,8 (6,4)
Median (Min; Max)	27,4 (15,4; 61,9)	27,1 (15,3; 70,7)

Patientencharakteristik	Sipavibart N=548	Kontrolle ^a N=525
BMI-Gruppe (kg/m²), n (%)		
<30 kg/m ²	348 (63,5)	368 (70,1)
≥30 kg/m ²	198 (36,1)	151 (28,8)
Fehlend	2 (0,4)	6 (1,1)
Raucherstatus, n (%)		
Aktueller Raucher	39 (7,1)	27 (5,1)
Vorheriger Raucher	146 (26,6)	159 (30,3)
Nie Raucher	363 (66,2)	339 (64,6)
Erstdosis Injektionsstelle, n (%)		
Gesäßmuskel	0 (0,0)	1 (0,2)
Anterolateraler Oberschenkel	548 (100,0)	524 (99,8)
PCR-Test Resultat, n (%)		
SARS-CoV-2 nicht festgestellt	489 (89,2)	486 (92,6)
Kein verwertbares Ergebnis	6 (1,1)	0 (0,0)
Fehlend	53 (9,7)	39 (7,4)
COVID-19-Impfung innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung, n (%)		
Ja	74 (13,5)	78 (14,9)
Nein	474 (86,5)	447 (85,1)
Vorherige SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung, n (%)		
Ja	24 (4,4)	27 (5,1)
Nein	524 (95,6)	498 (94,9)
Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb der letzten zwölf Monate vor Randomisierung, n (%)		
Ja	100 (18,2)	98 (18,7)
Nein	448 (81,8)	427 (81,3)
COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung, n (%)		
Ja	94 (17,2)	101 (19,2)
Nein	454 (82,8)	424 (80,8)
Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen, n (%)		
Ja	268 (48,9)	263 (50,1)
Nein	280 (51,1)	262 (49,9)
Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung, n (%)		
Ja	18 (3,3)	20 (3,8)

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

Patientencharakteristik	Sipavibart N=548	Kontrolle ^a N=525
Nein	530 (96,7)	505 (96,2)
Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten, n (%)		
Ja	491 (89,6)	464 (88,4)
Nein	57 (10,4)	61 (11,6)
Moderate oder schwere sekundäre Immundefekte, n (%)		
Ja	23 (4,2)	20 (3,8)
Nein	525 (95,8)	505 (96,2)
Hämatologische Malignome, n (%)		
Ja	100 (18,2)	94 (17,9)
Nein	448 (81,8)	431 (82,1)
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-13: Patientendisposition der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Sipavibart N=548	Kontrolle ^a N=525
Dosen der Studienmedikation erhalten, n (%)		
Behandelt	548 (100,0)	525 (100,0)
Erste Dosis erhalten	548 (100,0)	525 (100,0)
Zweite Dosis erhalten	267 (48,7)	249 (47,4)
Studienstatus n (%)		
Noch in der Studie	516 (94,2)	490 (93,3)
Nicht mehr in der Studie	32 (5,8)	35 (6,7)
UE	0 (0,0)	1 (0,2)
Tod	5 (0,9)	4 (0,8)
Lost to Follow-up	6 (1,1)	1 (0,2)
Entscheidung des Arztes/der Ärztin	1 (0,2)	2 (0,4)
Rückzug der Einverständniserklärung	19 (3,5)	25 (4,8)
Andere	1 (0,2)	2 (0,4)
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-14: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Zeit (in Tagen)	
	Sipavibart N=548	Kontrolle ^a N=525
Beobachtungsdauer		
Median (Min; Max)	186 (8; 359)	183 (5; 359)
Mittelwert (Standardabweichung)	200,5 (54,6)	197,4 (57,3)
Behandlungsdauer		
Median (Min; Max)	1 (1; 211)	1 (1; 240)
Mittelwert (Standardabweichung)	89,8 (91,3)	87,5 (91,3)
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-15: Beobachtungs- und Behandlungsdauer nach Endpunkten der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Zeit (in Tagen)	
	Sipavibart N=548	Kontrolle ^a N=525
Gesamtmortalität (Tag 91)		
Median (Min; Max)	91 (1; 91)	91 (5; 91)
Mittelwert (Standardabweichung)	90,02 (8,0)	90,09 (7,0)
Gesamtmortalität (Tag 181)		
Median (Min; Max)	181 (1; 181)	181 (5; 181)
Mittelwert (Standardabweichung)	169,2 (23,0)	167,6 (24,0)
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (Tag 91)		
Median (Min; Max)	91 (1; 91)	91 (1; 91)
Mittelwert (Standardabweichung)	79,3 (22,5)	78,0 (23,4)
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (Tag 181)		
Median (Min; Max)	163 (1; 181)	157 (1; 181)
Mittelwert (Standardabweichung)	134,6 (56,7)	129,7 (58,1)
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 91)		
Median (Min; Max)	91 (1; 91)	91 (1; 91)
Mittelwert (Standardabweichung)	79,3 (22,5)	78,0 (23,4)

Endpunkt	Zeit (in Tagen)	
	Sipavibart N=548	Kontrolle ^a N=525
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 181)		
Median (Min; Max)	163 (1; 181)	157 (1; 181)
Mittelwert (Standardabweichung)	134,6 (56,7)	129,7 (58,1)
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (Tag 91)		
Median (Min; Max)	91 (1; 91)	91 (5; 91)
Mittelwert (Standardabweichung)	80,1 (21,6)	79,6 (21,9)
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (Tag 181)		
Median (Min; Max)	163 (1; 181)	159 (5; 181)
Mittelwert (Standardabweichung)	136,8 (55,7)	134,4 (56,1)
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 91)		
Median (Min; Max)	91 (1; 91)	91 (5; 91)
Mittelwert (Standardabweichung)	80,1 (21,6)	79,6 (21,9)
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 181)		
Median (Min; Max)	163 (1; 181)	159 (5; 181)
Mittelwert (Standardabweichung)	136,8 (55,7)	134,4 (56,1)
Anteil an Patient:innen mit entweder COVID-19-bezogener Hospitalisierung oder Tod (Tag 91)		
Median (Min; Max)	91 (1; 91)	91 (5; 91)
Mittelwert (Standardabweichung)	80,1 (21,6)	79,6 (21,9)
Anteil an Patient:innen mit entweder COVID-19-bezogener Hospitalisierung oder Tod (Tag 181)		
Median (Min; Max)	163 (1; 181)	159 (5; 181)
Mittelwert (Standardabweichung)	136,8 (55,7)	134,4 (56,1)
Sicherheit		
Median (Min; Max)	182 (1; 312)	174 (1; 359)
Mittelwert (Standardabweichung)	136,7 (76,9)	131,2 (79,6)
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-16: Selektion der VO-Population gemäß STIKO-Kriterien für die Empfehlung einer COVID-19-Präexpositionsprophylaxe in der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristik	Sipavibart N=548 n (%)	Kontrolle ^a N=525 n (%)
Kriterium erfüllt^b		
CAR-T-Zell-Therapie	4 (0,7)	5 (1,0)
Transplantation von soliden Organen	235 (42,9)	235 (44,8)
Hämatopoetische Stammzelltransplantation	36 (6,6)	29 (5,5)
Moderate oder schwere primäre Immundefizienz	24 (4,4)	29 (5,5)
B-Zell-Depletion ^c	227 (41,4)	206 (39,2)
Maligne solide Tumorerkrankungen unter laufender Chemotherapie	18 (3,3)	20 (3,8)
Hämatologische Malignität unter laufender Chemotherapie	100 (18,2)	94 (17,9)
Studieneinschlussgründe		
Einschluss auf Basis eines einzigen Kriteriums	460 (83,9)	440 (83,8)
CAR-T-Zell-Therapie	3 (0,5)	0 (0,0)
Transplantation von soliden Organen	224 (40,9)	230 (43,8)
Hämatopoetische Stammzelltransplantation	6 (1,1)	4 (0,8)
Moderate oder schwere primäre Immundefizienz	11 (2,0)	16 (3,0)
B-Zell-Depletion ^c	181 (33,0)	157 (29,9)
Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung	16 (2,9)	18 (3,4)
Hämatologische Malignität	19 (3,5)	15 (2,9)
Zwei oder mehr Kriterien erfüllt	88 (16,1)	85 (16,2)
CAR-T-Zell Therapie + B-Zell-Depletion ^c + Hämatologische Malignität	0 (0,0)	1 (0,2)
CAR-T-Zell Therapie + Hämatologische Malignität	1 (0,2)	4 (0,8)
Transplantation von soliden Organen + Hämatopoetische Stammzelltransplantation + B-Zell- Depletion ^c	1 (0,2)	0 (0,0)
Transplantation von soliden Organen + Hämatopoetische Stammzelltransplantation + Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung	0 (0,0)	1 (0,2)
Transplantation von soliden Organen + Hämatopoetische Stammzelltransplantation	2 (0,4)	0 (0,0)
Transplantation von soliden Organen + Moderate oder schwere primäre Immundefizienz	1 (0,2)	0 (0,0)

Patientencharakteristik	Sipavibart N=548 n (%)	Kontrolle^a N=525 n (%)
Transplantation von soliden Organen + B-Zell-Depletion ^c + Hämatologische Malignität	2 (0,4)	1 (0,2)
Transplantation von soliden Organen + B-Zell-Depletion ^c	1 (0,2)	2 (0,4)
Transplantation von soliden Organen + Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung	2 (0,4)	0 (0,0)
Transplantation von soliden Organen + Hämatologische Malignität	2 (0,4)	1 (0,2)
Hämatopoetische Stammzelltransplantation + Moderate oder schwere primäre Immundefizienz + Hämatologische Malignität	0 (0,0)	1 (0,2)
Hämatopoetische Stammzelltransplantation + Moderate oder schwere primäre Immundefizienz	0 (0,0)	1 (0,2)
Hämatopoetische Stammzelltransplantation + B-Zell-Depletion ^c + Hämatologische Malignität	3 (0,5)	3 (0,6)
Hämatopoetische Stammzelltransplantation + Hämatologische Malignität	24 (4,4)	19 (3,6)
Moderate oder schwere primäre Immundefizienz + B-Zell-Depletion ^c + Hämatologische Malignität	2 (0,4)	1 (0,2)
Moderate oder schwere primäre Immundefizienz + B-Zell-Depletion ^c	0 (0,0)	1 (0,2)
Moderate oder schwere primäre Immundefizienz + Hämatologische Malignität	10 (1,8)	9 (1,7)
B-Zell-Depletion ^c + Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung	0 (0,0)	1 (0,2)
B-Zell-Depletion ^c + Hämatologische Malignität	37 (6,8)	39 (7,4)

a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab.
b: Mehrfachzählung möglich
c: Innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss
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 SUPERNOVA

Die Studie SUPERNOVA ist eine laufende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-3-Studie mit dem Ziel die Wirksamkeit und Sicherheit von Sipavibart gegenüber Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo zur Präexpositionsprophylaxe von symptomatischen COVID-19-Erkrankungen zu untersuchen. Die Teilnehmer:innen der Studie waren Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach COVID-19-Impfung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung, Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung und SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung.

Die Behandlung erfolgte mit 300 mg Sipavibart oder 600 mg Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo, jeweils als i.m. Injektion. Zu Studienbeginn haben alle Patient:innen im Kontroll-Arm die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab erhalten. Nach einem globalen Amendment wurde die Vergleichstherapie zu Placebo angepasst. Die Studie SUPERNOVA war initial als Immunobridging-Studie aufgesetzt worden, um ein Immunobridging von Sipavibart zu Tixagevimab/Cilgavimab zu untersuchen. In Absprache mit den Zulassungsbehörden wurde die Studie gemäß Studienprotokollversion 7.0 zu einer Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie und der Komparator von Tixagevimab/Cilgavimab auf Placebo umgestellt.

Im Hinblick auf eine adäquate Umsetzung der zVT ist anzumerken, dass im Rahmen des Beratungsgesprächs im vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2023-8-269) (4) seitens des G-BA die Gabe von Placebo im Kontroll-Arm als hinreichende Näherung an die zVT „beobachtendes Abwarten“ beschrieben wurde. Wie in Tabelle 4-11 ersichtlich, hat ein Teil der Patient:innen aus oben genannten Gründen im Kontroll-Arm zudem die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab erhalten. Von einer adäquaten Umsetzung der zVT ist dabei für alle Patient:innen der VO-Population auszugehen, da die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab bereits seit Einschluss der ersten Patient:innen in die Studie SUPERNOVA (05. April 2023) keine ausreichende in vitro Neutralisationsaktivität gegenüber den zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten mehr aufwies (26, 27). Entsprechende klinische Daten, die auf eine klinische Wirksamkeit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber diesen Varianten hinweisen, liegen nicht vor. Zudem besitzt Tixagevimab/Cilgavimab ein gutes Sicherheitsprofil. Die zeitweise Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Kontroll-Arm führt daher zu keiner Verzerrung der Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung. Allenfalls würden im

Fälle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitsendpunkte zuungunsten von Sipavibart beeinflusst werden.

Die ko-primären Endpunkte der Studie SUPERNOVA waren das Auftreten und die Zeit bis zur symptomatischen COVID-19-Erkrankung jeweils für sämtliche SARS-CoV-2-Varianten und für SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation. Die Erweiterung des primären Endpunkts „Auftreten und Zeit bis zur symptomatischen COVID-19-Erkrankung“ um einen ko-primären Endpunkt bezogen auf Varianten ohne F456L-Mutation wurde aufgrund der dynamischen, sich verändernden Variantenlandschaft in Absprache mit den Zulassungsbehörden erforderlich. Die Umsetzung erfolgte mit dem Amendment V8.0 des Studienprotokolls zum 21. Dezember 2023. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19, Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19, Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 und Anteil an Patient:innen mit Tod aufgrund COVID-19. Patienten, die im Verlauf der Studie an COVID-19 erkrankten, wurden gemäß dem jeweiligen örtlichen Behandlungsstandard behandelt.

Die Gesamtpopulation der Studie SUPERNOVA umfasst Patient:innen, die aufgrund von Erkrankungen, die direkt oder durch deren notwendige Therapie zu einer relevanten Einschränkung des Immunsystems führen und keine oder keine ausreichende Impfantwort haben oder nicht geimpft werden können. Entsprechende Einschränkungen wurden im Rahmen des Studieneinschlusses systematisch erhoben. Diese umfassen Transplantationen von soliden Organen, hämatopoetische Stammzelltransplantationen, moderate oder schwere, primäre oder sekundäre Immundefizienz, solide Tumorerkrankungen unter aktiver immunsuppressiver Therapie, hämatologische maligne Erkrankungen sowie den Erhalt einer CAR-T-Zell-Therapie oder einer B-Zell-Depletion (innerhalb eines Jahres nach Verabreichung). Weiterhin wurden Patient:innen eingeschlossen, die mit immunsuppressiven Wirkstoffen wie beispielsweise Methotrexat, systemischen Glukokortikoiden oder Biologika wie Adalimumab, Abatacept oder Etanercept behandelt wurden.

In der Studie SUPERNOVA wurden insgesamt 3.349 Patient:innen randomisiert, davon 1.674 Patient:innen in den Interventions-Arm und 1.675 Patient:innen in den Kontroll-Arm, wovon 15 Patient:innen nicht behandelt wurden. Damit ergibt sich das Full Analysis Set (FAS) der gesamten Studienpopulation mit insgesamt 3.334 Patient:innen, davon 1.669 Patient:innen im Interventions-Arm und 1.665 Patient:innen im Kontroll-Arm. Zu Studienbeginn wurden die Patient:innen mittels SARS-CoV-2-RT-PCR-Test auf eine vorliegende Infektion mit SARS-CoV-2 untersucht. Für die Analysen zur Wirksamkeit wurden Patient:innen, die basierend auf diesem Test ein positives Testresultat aufwiesen, aus dem FAS ausgeschlossen. Damit umfasst das daraus resultierende FPAS der Gesamtpopulation im Interventions-Arm 1.649 Patient:innen und im Kontroll-Arm 1.631 Patient:innen.

Beschreibung der VO-Population der Studie SUPERNOVA

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Patient:innen der Studie SUPERNOVA berücksichtigt, die den in der COVID-19-Vorsorgeverordnung (siehe hierzu Modul 3, Abschnitt 3.2.1) bzw. in der Empfehlung der

STIKO zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 (3) beschriebenen Kriterien entsprechen. In diese bewertungsrelevante, eingeschränkte Population – mit VO-Population bezeichnet – werden Patient:innen eingeschlossen, die zu Studienbeginn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution
- unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist
- unter CAR-T-Zell-Therapie
- unter starker Immunsuppression, z. B. nach Transplantation eines soliden Organs oder unter laufender Chemotherapie
- mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen

Zur Selektion der Patient:innen unter laufender Chemotherapie wurden die zu Studienbeginn dokumentierten verabreichten Arzneimittel der Patient:innen mit malignen soliden Tumorerkrankungen und/oder hämatologischen Malignomen auf die dafür relevanten Arzneimittel geprüft. Daraus ergaben sich die in Tabelle 4-17 gelisteten Wirkstoffe, die zum Einschluss von Patient:innen mit malignen soliden Tumorerkrankungen und/oder hämatologischen Malignomen unter laufender Chemotherapie in die VO-Population herangezogen wurden.

Tabelle 4-17: Wirkstoffe, deren Einnahme zur Behandlung einer malignen soliden Tumorerkrankung und/oder eines hämatologischen Malignoms die Berücksichtigung in der VO-Population begründet

Wirkstoff
Azacitidin
Bendamustin
Belomycin
Bortezomib
Brentuximab Vedotin
Cabazitaxel
Capecitabin
Carboplatin
Cedazuridin
Cisplatin
Cyclophosphamid

Wirkstoff
Dacarbazin
Decitabin
Docetaxel
Doxorubicin
Eribulinmesilat
Etoposid
Fluorouracil
Gemcitabin
Hydroxycarbamid
Ibrutinib
Imatinibmesilat
Irinotecan
Irinotecan Hydrochlorid
Mercaptopurin
Oxaliplatin
Paclitaxel
Pemetrexed
Temozolomid
Trastuzumab Deruxtecan
Trastuzumab Emtansine
Venetoclax
Vinblastin
Vincristin
Die vorliegende Liste ergibt sich aus der Prüfung der Studiendokumente, der verabreichten Wirkstoffe in der Studie SUPERNOVA und der Studie NOVELLA sowie dem Review durch medizinische Experten.

Nach Anwendung der beschriebenen Kriterien auf die Studienpopulation umfasst das FPAS der VO-Population insgesamt 1.073 Patient:innen, davon wurden 548 Patient:innen in den Interventions-Arm und 525 Patient:innen in den Kontroll-Arm randomisiert.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika des FPAS der VO-Population in der Studie SUPERNOVA

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind im Sipavibart-Arm und im Kontroll-Arm vergleichbar (Tabelle 4-12). Insgesamt waren Männer und Frauen in beiden Armen nahezu gleich verteilt. Der Anteil der Frauen lag bei 54,6% bzw. 47,8%. Das mediane Alter lag bei 59 bzw. 58 Jahren und umfasste den Altersbereich von 19 bis 86 Jahren im

Interventions-Arm bzw. von 12 bis 88 Jahren im Kontroll-Arm. Im Mittel waren die Patient:innen im Sipavibart-Arm 57,6 Jahre alt, im Kontroll-Arm betrug das mittlere Alter 57,0 Jahre. Die Mehrheit der Patienten wurde in den USA in die Studie eingeschlossen (58,9% bzw. 51,8%) und der Anteil europäischer Patient:innen war vergleichbar (28,8% bzw. 33,0%). Auch im mittleren und medianen BMI zeigen sich keine relevanten Unterschiede (Mittelwert: 28,6 kg/m² bzw. 27,8 kg/m²; Median: 27,4 kg/m² bzw. 27,1 kg/m²).

Bezüglich einer COVID-19-Impfung (Ja: 13,5% vs. 14,9%) und einer vorherigen SAR-CoV-2-Infektion (Ja: 4,4% vs. 5,1%) innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung sind die beiden Studienarme ebenso vergleichbar wie bezüglich der Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung (Ja: 18,2% bzw. 18,7%).

Die 548 FPAS-Patient:innen im Sipavibart-Arm erhielten alle eine erste Dosis der Studienmedikation, 267 (48,7%) im Studienverlauf eine zweite Dosis. Im Kontroll-Arm erhielten ebenfalls alle 525 Patient:innen eine erste Dosis und 249 (47,4%) eine zweite Dosis.

Die Studiendauer war bis zum Datenschnitt vom 29. März 2024 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar mit einer medianen Dauer von 186 bzw. 183 Tagen und im Mittel von 200,5 bzw. 197,4 Tagen (Tabelle 4-14). Die Beobachtungsdauer war für alle Endpunkte vergleichbar. Sie lag im Mittel bei 79,3 bzw. 78,0 Tagen für den Endpunkt Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 und bei durchschnittlich 134,6 bzw. 129,7 Tagen bis Tag 181. Für den Endpunkt Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 lag die mittlere Beobachtungszeit bei 80,1 bzw. 79,6 Tagen bis Tag 91 und bei durchschnittlich 136,8 bzw. 134,4 Tagen bis Tag 181. Für die Analysen zur Sicherheit wurden Patient:innen im Mittel 136,7 bzw. 131,2 Tage beobachtet.

Das Kriterium, welches am häufigsten zum Einschluss in die VO-Population führte, war eine Transplantation von soliden Organen mit 42,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm, wobei 40,9% der Patient:innen nur aufgrund dieses Kriteriums berücksichtigt wurden. Im Kontroll-Arm lag der Anteil bei 44,8% bzw. nur aufgrund des einzelnen Kriteriums Transplantation von soliden Organen bei 43,8%. Etwa ein Drittel der Studienteilnehmer:innen wurde nur aufgrund des Kriteriums einer Therapie mit einer B-Zell-Depletion über mindestens ein Jahr eingeschlossen (33,0% bzw. 29,9% im Sipavibart- bzw. im Kontroll-Arm). Ein weiterer häufiger Grund für die Berücksichtigung in der VO-Population waren hämatologische Malignome unter laufender Chemotherapie auch in Kombination mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Für den Nachweis des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier wird das FPAS der VO-Population der Studie SUPERNOVA herangezogen. Diese entspricht den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung (2) und beinhaltet Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine

Schutzimpfung erzielt werden kann. Im Rahmen des Verfahrens zur Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht sowie auch im Beratungsgespräch für die Nutzenbewertung von Sipavibart, hatte der G-BA ausgeführt, dass über den Verordnungstext hinaus medizinische Kriterien anzuwenden sind, um diejenige Population definieren zu können, für die gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung ein Anspruch auf Erstattung besteht (4, 28). Wie oben dargelegt, werden der Auswahl der VO-Population aus der Gesamtpopulation der Studie SUPERNOVA Kriterien zugrunde gelegt, die seitens der STIKO mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort einhergehen und daher für eine Empfehlung zur Präexpositionsprophylaxe der COVID-19 als relevant erachtet werden (3). Die im Rahmen der Auswahl angewandten Kriterien entsprechen somit dem vom G-BA geforderten Einbezug medizinischer Kriterien und bilden die in der klinischen Praxis herangezogenen Kriterien zur Definition der Population mit Indikation für eine Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 adäquat ab. Damit entspricht die VO-Population dem deutschen Versorgungskontext.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 29. März 2024 lagen zu 48,3% der Patient:innen aus im FPAS der VO-Population Angaben zum SARS-CoV-2-Impfstatus vor, für 51,7% war der Impfstatus unbekannt oder es lag keine Impfung vor. Entsprechende Daten zum Impfstatus eines mit der VO-Population vergleichbaren Patient:innenkollektivs aus Deutschland liegen derzeit nicht vor. Für Patient:innen, die gemäß der Kriterien der STIKO für eine Präexpositionsprophylaxe der COVID-19 infrage kommen, ist ohnehin eine starke Einschränkung der Impfantwort anzunehmen, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann.

Das im Rahmen einer GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Durchschnittsalter von Patient:innen mit unzureichendem Ansprechen auf aktive Immunisierung gegen COVID-19 in Deutschland beträgt ca. 61,9 Jahre (29) und liegt damit nur geringfügig oberhalb des mittleren Alters von 57,3 Jahren im FPAS der VO-Population der Studie SUPERNOVA.

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. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SUPERNOVA auf den deutschen Versorgungskontext ergibt sich insbesondere dadurch, dass die dargestellte Population gemäß den Kriterien der deutschen COVID-19-Vorsorgeverordnung bzw. der deutschen STIKO zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 definiert wurde (VO-Population).

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 4-18: 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			
SUPERNOVA	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein ^a	Niedrig
<p>a: Nach einem globalen Amendment des klinischen Studienprotokolls der Studie SUPERNOVA (V7.0, 4. Juni 2023) wurde eine Anpassung bezüglich der Studienmedikation im Kontroll-Arm dieser Studie vorgenommen und Placebo als Komparator anstatt der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab festgelegt. Aufgrund nicht ausreichender in vitro Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesener klinischer Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber den Virusvarianten während der Studiendurchführung sowie seines guten Sicherheitsprofils, verzerrt der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Kontroll-Arm die Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht. Allenfalls würden im Falle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitsendpunkte zuungunsten von Sipavibart beeinflusst werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie SUPERNOVA 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 1:1 (SUPERNOVA). Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet. Nach einem globalen Amendment des klinischen Studienprotokolls der Studie (V7.0, 4. Juni 2023) wurde eine Anpassung bezüglich der Studienmedikation im Kontroll-Arm dieser Studie vorgenommen und Placebo als Komparator anstatt der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab festgelegt. Aufgrund nicht ausreichender in vitro Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesener klinischer Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber den Virusvarianten während der Studiendurchführung sowie seines guten Sicherheitsprofils, verzerrt der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Kontroll-Arm die Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht. Allenfalls würden im Falle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitsendpunkte zuungunsten von Sipavibart beeinflusst werden.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie SUPERNOVA 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Symptomspezifische Wirksamkeit	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
SUPERNOVA	Ja	Ja	Nein	Ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie NOVELLA werden ausschließlich in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
SUPERNOVA	<p><u>Gesamtmortalität</u> Der Endpunkt ist definiert als Tod aufgrund jeglicher Ursache von Randomisierung bis Studienende.</p> <p><u>Patient:innen mit Tod aufgrund COVID-19</u> Der Endpunkt ist definiert als Tod aufgrund COVID-19. Für den Endpunkt Mortalität wird die Zeit bis zum Tod bzw. die Zeit bis zum Tod aufgrund COVID-19 berichtet. In der Analyse werden alle Patient:innen des FPAS der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen VO-Population entsprechend der randomisierten Behandlung berücksichtigt.</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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUPERNOVA	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie SUPERNOVA waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für alle Auswertungen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die bewertungsrelevante VO-Population herangezogen. Das FPAS der VO-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und schließt Patient:innen mit positivem SARS-CoV-2-RT-PCR aus. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand gemäß präspezifiziertem statistischen Analyseplan wie geplant statt und erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip entsprechend der randomisierten Behandlung. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wird als niedrig erachtet.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zbAM (FPAS, VO-Population)

Endpunkt Beobachtungsdauer	Sipavibart		Kontrolle ^a		Behandlungseffekt ^b
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamtmortalität					
Zensierung zu Tag 91	2/548 (0,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	2/525 (0,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,94 [0,13; 6,69] p=0,9522
Zensierung zu Tag 181	3/548 (0,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	3/525 (0,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,94 [0,19; 4,64] p=0,9362
Gesamtmortalität - Todesfälle mit COVID-19-Bezug					
Zensierung zu Tag 91	0/548 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/525 (0,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=n.b.
Zensierung zu Tag 181	0/548 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/525 (0,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] p=n.b.
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab b: Das HR sowie der zugehörige p-Wert basieren auf einem Cox-proportional-Hazards-Modell. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe, COVID-19-Impfstatus, vorherige SARS-CoV-2-Infektion und Gebrauch der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab als Kovariaten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Sipavibart-Arm und dem Kontroll-Arm.

Im Zeitraum bis Tag 91 sind jeweils zwei Patient:innen im Sipavibart-Arm und im Kontroll-Arm verstorben (HR [95%-KI], p-Wert: 0,94 [0,13; 6,69], 0,9522).

Im Zeitraum bis Tag 181 verstarben jeweils drei Patient:innen im Sipavibart-Arm und im Kontroll-Arm (HR [95%-KI], p-Wert: 0,94 [0,19; 4,64], 0,9362).

Für alle weiteren Endpunkte konnten keine Effektschätzer berechnet werden.

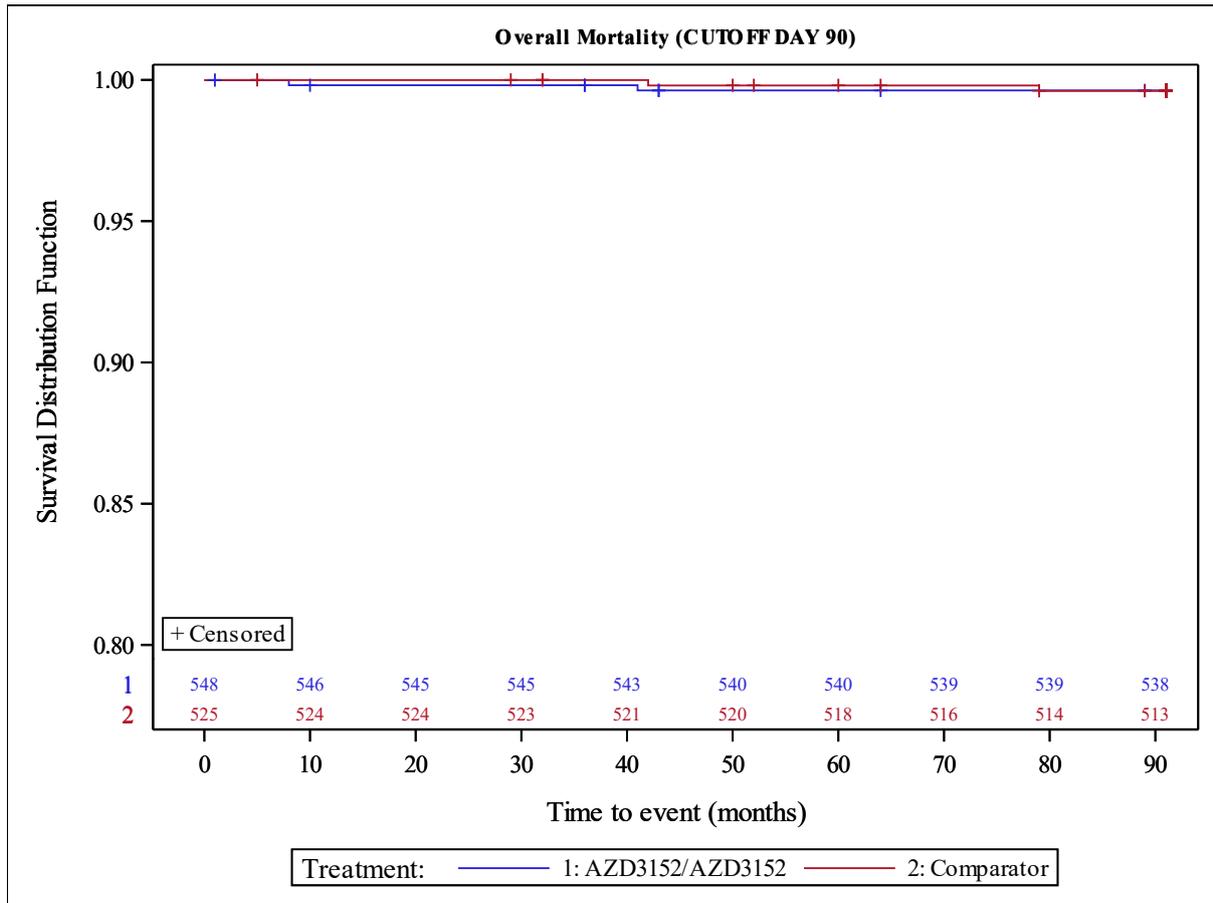


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität bis Tag 90 (FPAS, VO-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

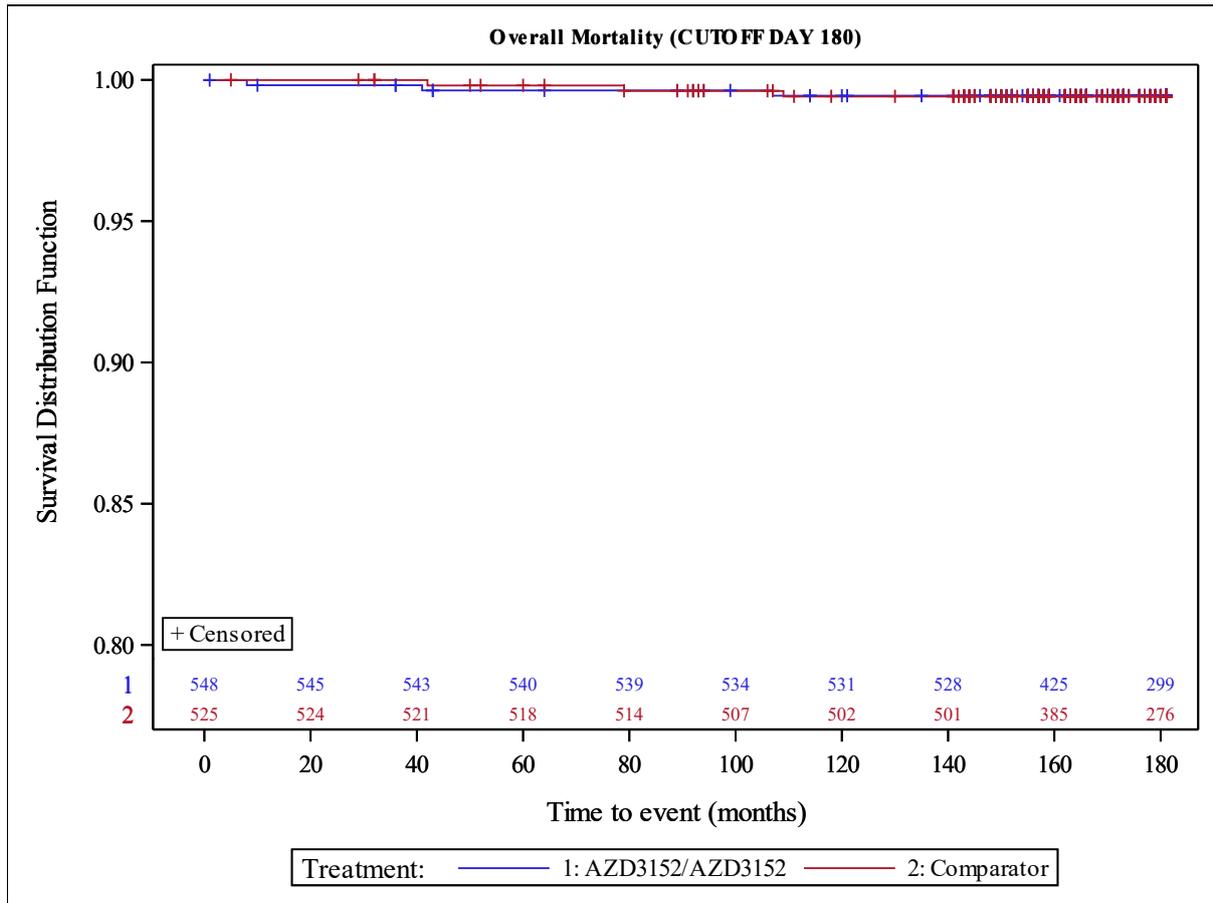


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität bis Tag 180 (FPAS, VO-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

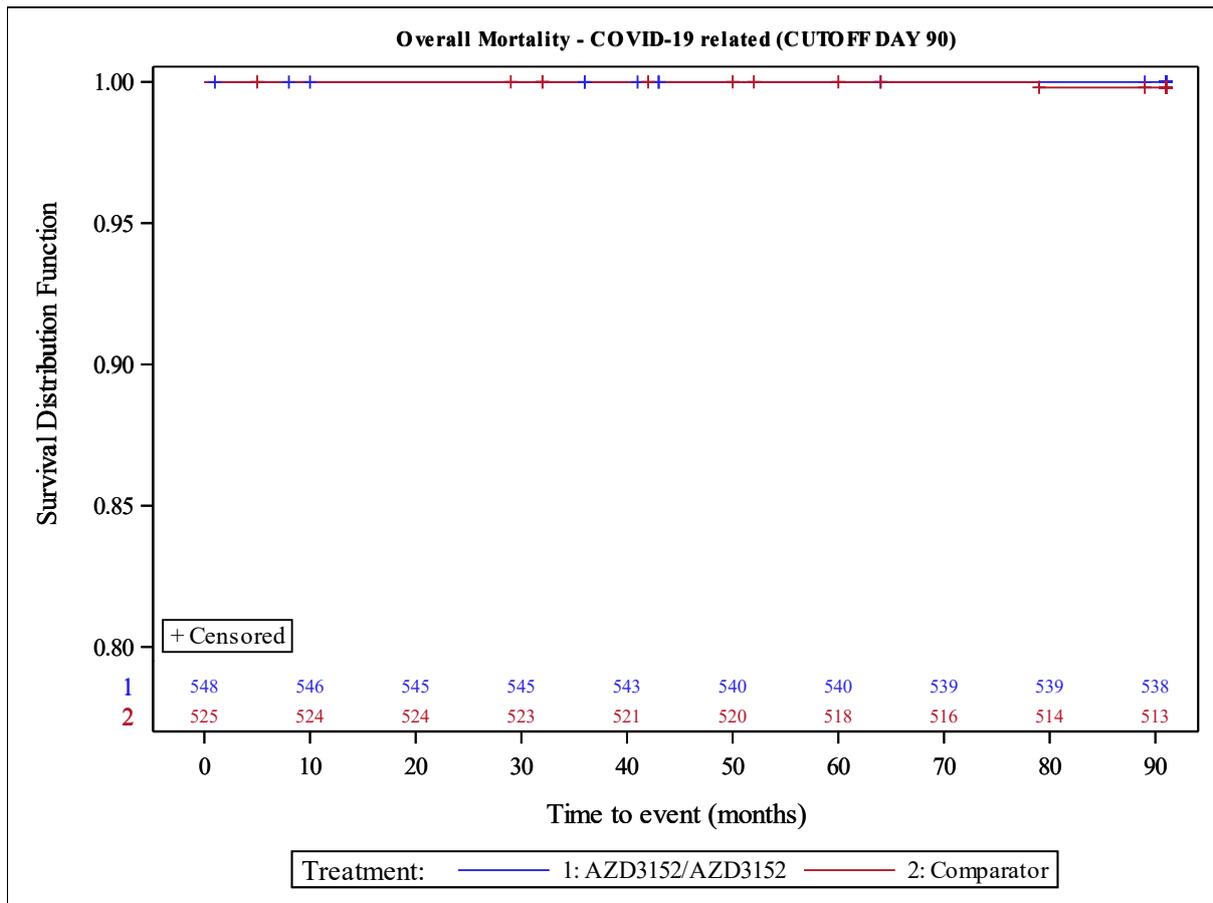


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität – Todesfälle mit COVID-19-Bezug bis Tag 90 (FPAS, VO-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

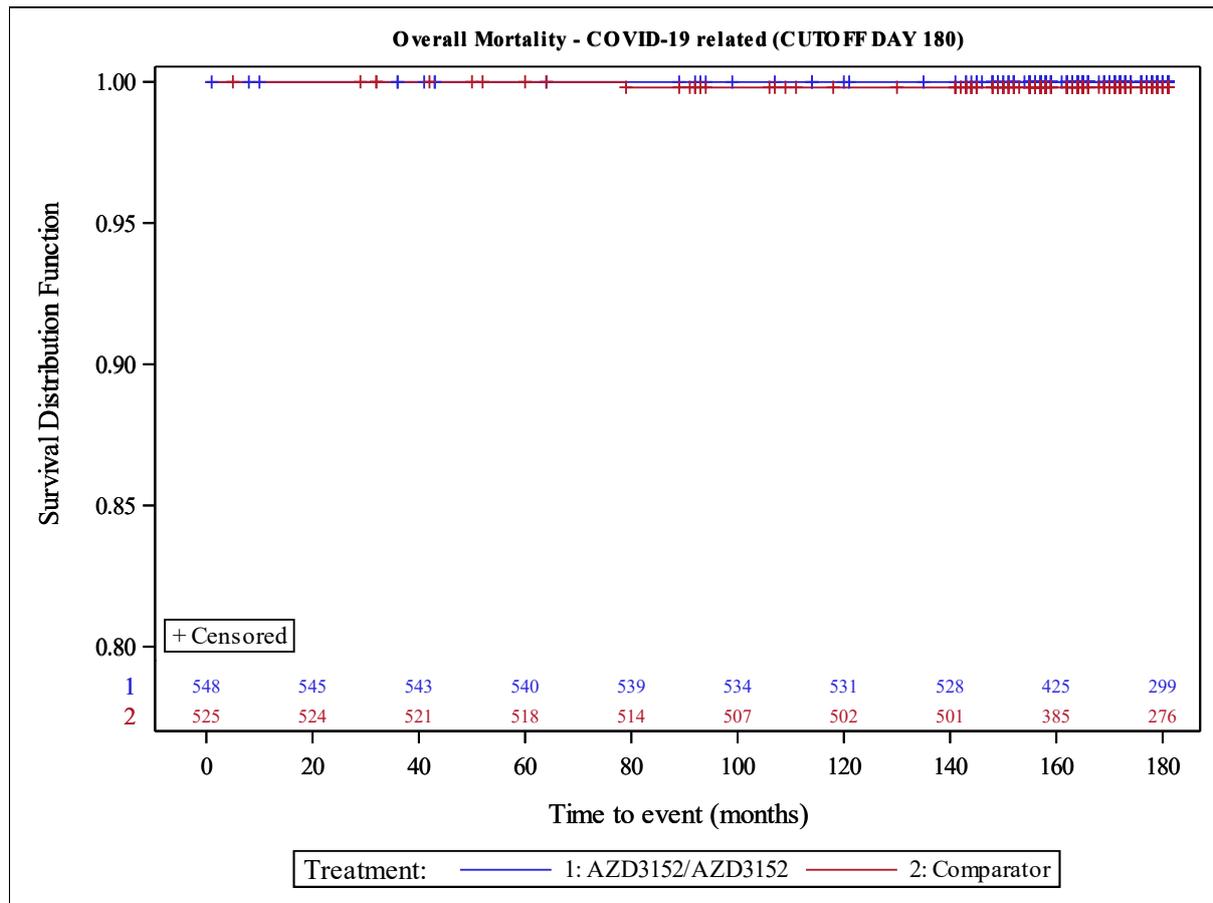


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität – Todesfälle mit COVID-19-Bezug bis Tag 180 (FPAS, VO-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Es wird mit der Studie SUPERNOVA nur eine RCT für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen und somit keine Meta-Analyse dargestellt. 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 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 4-23: Operationalisierung von symptomspezifische Wirksamkeit

Studie	Operationalisierung
SUPERNOVA	<p><u>Anteil an Patient:innen mit einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung</u></p> <p>Eine symptomatische COVID-19 ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorliegen eines positiven RT-PCR-Tests zu einem beliebigen Zeitpunkt bis Monat 12 unter Patient:innen, die zu Studienbeginn einen negativen RT-PCR-Test aufwiesen und - Erfüllung der modifizierten WHO-Definition einer symptomatischen COVID-19 <p>Um die Inzidenz der COVID-19 zu ermitteln, werden die Patient:innen im ersten Jahr wöchentlich von den Zentren kontaktiert, danach monatlich.</p> <p>Patient:innen mit einer Hospitalisierung oder Tod aufgrund von COVID-19 werden ebenfalls als Patient:innen mit symptomatischem COVID-19-Ereignis gewertet.</p> <p>Patient:innen, die entblindet werden und/oder ein weiteres Präparat zur Prävention der COVID-19 erhalten, werden als Patient:innen ohne COVID-19-Ereignis gewertet.</p> <p>Die Inzidenzen der COVID-19-Erkrankung werden getrennt nach SARS-CoV-2-Varianten berichtet. Hierbei werden folgende Varianten unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sämtliche Varianten - Varianten ohne F456L-Mutation <p><u>Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19</u></p> <p>Eine schwere COVID-19 liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lungenentzündung (Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$), Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate) - Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$ in Raumluft und/oder schwere Atemnot) <p>UND der Patient bzw. die Patientin einen Wert von mindestens 5 auf der klinischen Progressionsskala der WHO aufweist.</p> <p>Schwere COVID-19-Ereignisse werden ebenfalls getrennt nach sämtlichen Varianten und Varianten ohne F456L-Mutation.</p> <p><u>Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19</u></p> <p>Der Endpunkt wird erreicht, wenn Tod aufgrund COVID-19 eintritt oder der Patient/die Patientin aufgrund von COVID-19 entsprechend der WHO-Kriterien hospitalisiert werden muss. Dabei reichte es nicht aus, wenn der Patient/die Patientin ausschließlich hospitalisiert wurde, um isoliert zu werden.</p> <p>Zusätzlich zu dem kombinierten Endpunkt werden die Einzelkomponenten Tod aufgrund COVID-19 und Hospitalisierung aufgrund COVID-19 auch separat berichtet^a.</p> <p>Der Endpunkt wird mit einer binären Analyse zu den Anteilen der Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19 untersucht.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Zeit bis zu einer symptomatischen COVID-19</u></p> <p>Der Endpunkt ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung bis zum Auftreten einer symptomatischen COVID-19 und wird zusätzlich nach SARS-CoV-2-Varianten für sämtliche Varianten sowie für Varianten ohne F456L-Mutation dargestellt.</p> <p>Patient:innen, die entblindet werden und/oder ein weiteres Präparat zur Prävention der COVID-19 erhalten, werden zum Zeitpunkt der Entblindung bzw. am Tag der ersten Dosis des weiteren Präparats zensiert, je nachdem was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Endpunkte zur symptom-spezifischen Wirksamkeit werden die Zeitpunkte zu Tag 91 bzw. zu Tag 181 berichtet.</p> <p>In der Analyse werden alle Patient:innen des FPAS der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen VO-Population entsprechend der randomisierten Behandlung berücksichtigt.</p>
<p>a: Die Darstellung der Einzelkomponente Tod aufgrund COVID-19 erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.1. 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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptom-spezifische 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
SUPERNOVA	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie SUPERNOVA waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Für alle Auswertungen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die bewertungsrelevante VO-Population herangezogen. Das FPAS der VO-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und schließt Patient:innen mit positivem SARS-CoV-2-RT-PCR aus. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand

gemäß präspezifiziertem statistischen Analyseplan wie geplant statt und erfolgte entsprechend der randomisierten Behandlung. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt symptomsspezifische Wirksamkeit wird als niedrig erachtet.

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 4-25: Ergebnisse für Inzidenz von COVID-19 aus RCT mit dem zbAM (FPAS, VO-Population)

Endpunkt Beobachtungs- dauer	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert OR [95%-KI] p-Wert RD [95%-KI] p-Wert
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19			
Bis Tag 91	20/548 (3,6)	44/525 (8,4)	0,42 [0,25; 0,72], 0,0014 0,46 [0,27; 0,79], 0,0049 -4,76 [-7,61; -1,92], 0,0010
Bis Tag 181	39/548 (7,1)	58/525 (11,0)	0,62 [0,41; 0,93], 0,0197 0,63 [0,41; 0,96], 0,0332 -4,07 [-7,51; -0,63], 0,0204
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)			
Bis Tag 91	3/548 (0,5)	20/525 (3,8)	0,14 [0,04; 0,47], 0,0014 0,20 [0,07; 0,57], 0,0025 -3,27 [-5,02; -1,52], 0,0003
Bis Tag 181	19/548 (3,5)	27/525 (5,1)	0,65 [0,36; 1,16], 0,1418 0,71 [0,38; 1,30], 0,2641 -1,73 [-4,16; 0,71], 0,1649
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19			
Bis Tag 91	1/548 (0,2)	1/525 (0,2)	0,98 [0,07; 14,79], 0,9892 0,95 [0,10; 9,26], 0,9680 -0,01 [-0,52; 0,51], 0,9745
Bis Tag 181	1/548 (0,2)	1/525 (0,2)	0,95 [0,06; 14,91], 0,9728 0,95 [0,10; 9,26], 0,9680 -0,01 [-0,52; 0,51], 0,9745
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)			
Bis Tag 91	0/548 (0,0)	0/525 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.], n.b. n.b. [n.b.; n.b.], n.b. n.b. [n.b.; n.b.], n.b.
Bis Tag 181	0/548 (0,0)	0/525 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.], n.b. n.b. [n.b.; n.b.], n.b. n.b. [n.b.; n.b.], n.b.

Endpunkt Beobachtungs- dauer	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert OR [95%-KI] p-Wert RD [95%-KI] p-Wert
Anteil an Patient:innen mit entweder COVID-19-bezogener Hospitalisierung oder Tod			
Bis Tag 91	2/548 (0,4)	3/525 (0,6)	0,65 [0,10; 4,01], 0,6413 0,74 [0,14; 3,89], 0,7212 -0,18 [-1,02; 0,65], 0,6644
Bis Tag 181	3/548 (0,5)	4/525 (0,8)	0,71 [0,16; 3,21], 0,6520 0,78 [0,19; 3,20], 0,7272 -0,20 [-1,18; 0,78], 0,6925
<p>a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: 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, COVID-19-Impfstatus, vorherige SARS-CoV-2-Infektion und Gebrauch der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab als Kovariaten. Das OR und die ARR werden anhand der CMH-Methode mit denselben Stratifizierungsfaktoren berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Hinsichtlich des Endpunkts Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 traten bei 3,6% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 8,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 0,42 [0,25; 0,72], 0,0014).

Im Zeitraum bis Tag 181 traten bei 7,1% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und 11,0% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zugunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 0,62 [0,41; 0,93], 0,0197).

Für den Endpunkt Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) traten im Zeitraum bis Tag 91 bei 0,5% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 3,8% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 0,14 [0,04; 0,47], 0,0014).

Im Zeitraum bis Tag 181 traten bei 3,5% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 5,1% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI], p-Wert: 0,65 [0,36; 1,16], 0,1418).

Für den Endpunkt Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 zeigt sich mit insgesamt sehr niedrigen Ereignisraten zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Sipavibart-Arm und dem Kontroll-Arm.

Im Zeitraum bis Tag 91 traten bei 0,2% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis auf (RR [95%-KI], p-Wert: 0,98 [0,07; 14,79], 0,9892).

Im Zeitraum bis Tag 181 traten bei 0,2% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis auf (RR [95%-KI], p-Wert: 0,95 [0,06; 14,91], 0,9728).

Für den kombinierten Endpunkt Anteil an Patient:innen mit entweder COVID-19-bezogener Hospitalisierung oder Tod zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Sipavibart-Arm und dem Kontroll-Arm.

Im Zeitraum bis Tag 91 traten bei 0,4% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,6% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis auf (RR [95%-KI], p-Wert: 0,65 [0,10; 4,01], 0,6413).

Im Zeitraum bis Tag 181 traten bei 0,5% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,8% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf (RR [95%-KI], p-Wert: 0,71 [0,16; 3,21], 0,6520).

Für alle weiteren Endpunkte konnten keine Effektschätzer berechnet werden.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Erkrankung mit COVID-19 aus RCT mit dem zbAM (FPAS, VO-Population)

Endpunkt Beobachtungs- dauer	Sipavibart		Kontrolle ^a		Behandlungs- effekt ^b
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19					
Zensierung zu Tag 91	20/548 (3,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	44/525 (8,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,42 [0,25; 0,72] p=0,0015
Zensierung zu Tag 181	39/548 (7,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	58/525 (11,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,62 [0,41; 0,93] p=0,0204
Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)					
Zensierung zu Tag 91	3/548 (0,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	20/525 (3,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,14 [0,04; 0,47] p=0,0015
Zensierung zu Tag 181	19/548 (3,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	27/525 (5,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,64 [0,36; 1,16] p=0,1401
<p>a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: Das HR sowie der zugehörige p-Wert basieren auf einem Cox-proportional-Hazards-Modell. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe, COVID-19-Impfstatus, vorherige SARS-CoV-2-Infektion und Gebrauch der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab als Kovariaten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 zeigt sich im Zeitraum Zensierung zu Tag 91 bei 3,6% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 8,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zugunsten von Sipavibart (HR [95%-KI], p-Wert: 0,42 [0,25; 0,72], 0,0015).

Im Zeitraum Zensierung zu Tag 181 zeigt sich bei 7,1% Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 11,0% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zugunsten von Sipavibart (HR [95%-KI], p-Wert: 0,62 [0,41; 0,93], 0,0204).

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) zeigt sich im Zeitraum Zensierung zu Tag 91 bei 0,5% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 3,8% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zugunsten von Sipavibart (HR [95%-KI], p-Wert: 0,14 [0,04; 0,47], 0,0015).

Hinsichtlich des Zeitraums Zensierung zu Tag 181 zeigt sich bei 3,5% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 5,1% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis. Der Behandlungsunterschied war dabei nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI], p-Wert: 0,64 [0,36; 1,16], 0,1401).

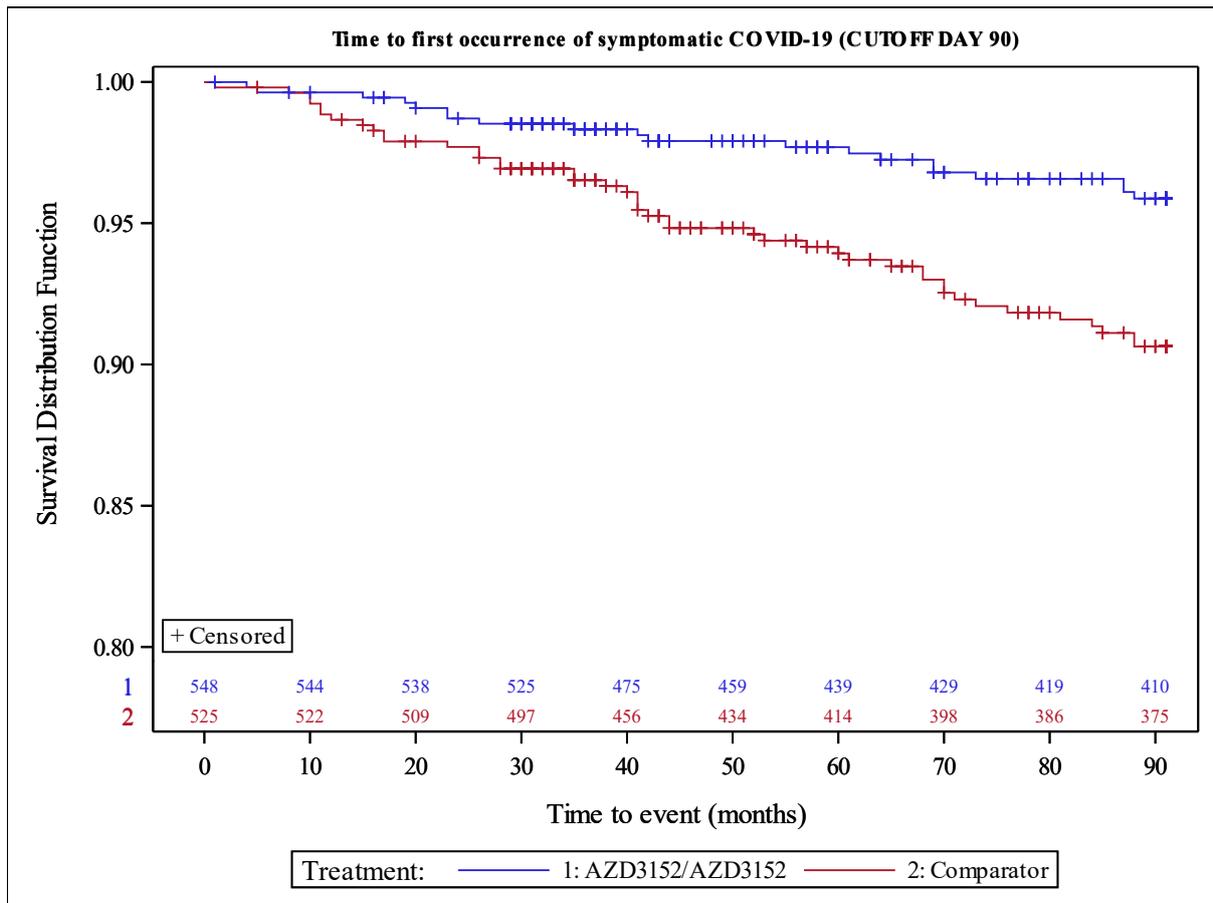


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 (FPAS, VO-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

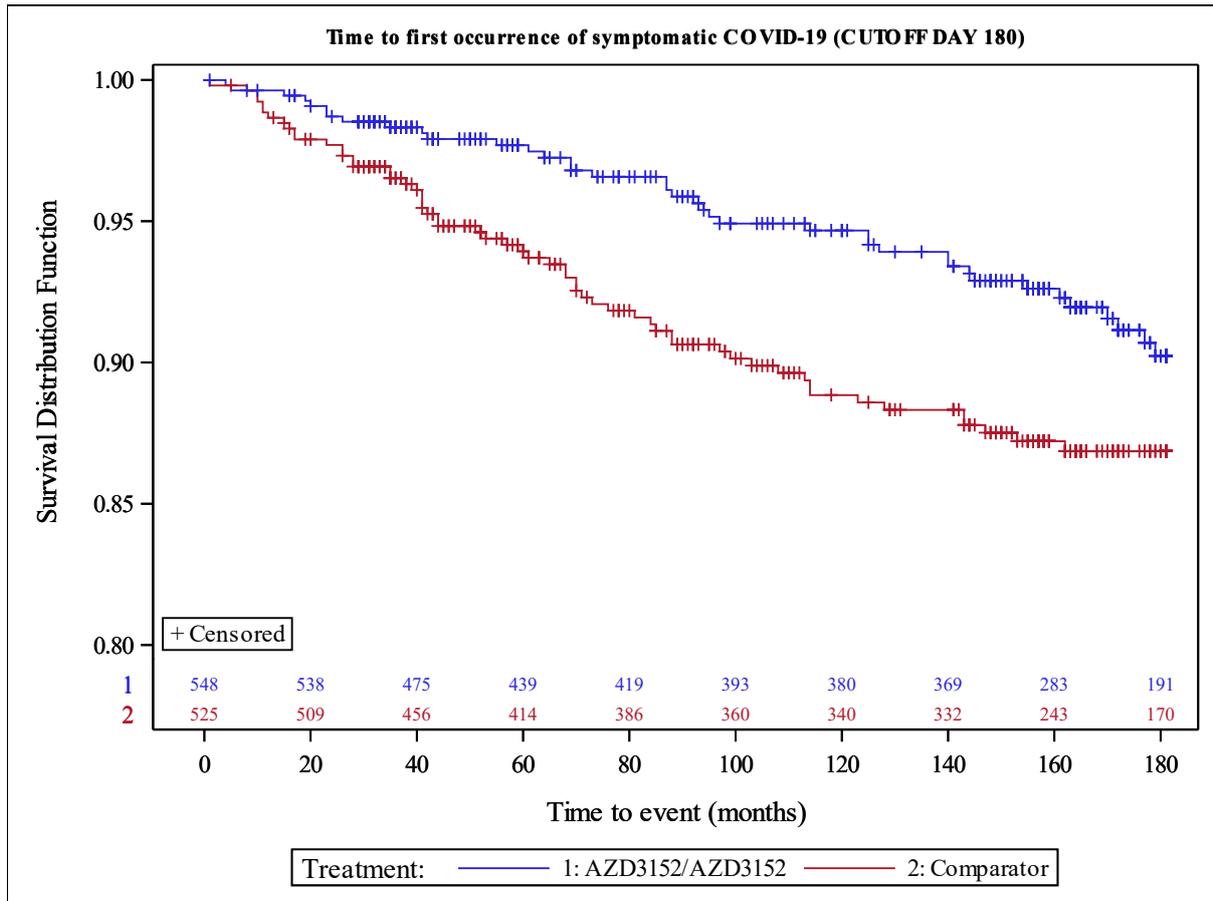


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 (FPAS, VO-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

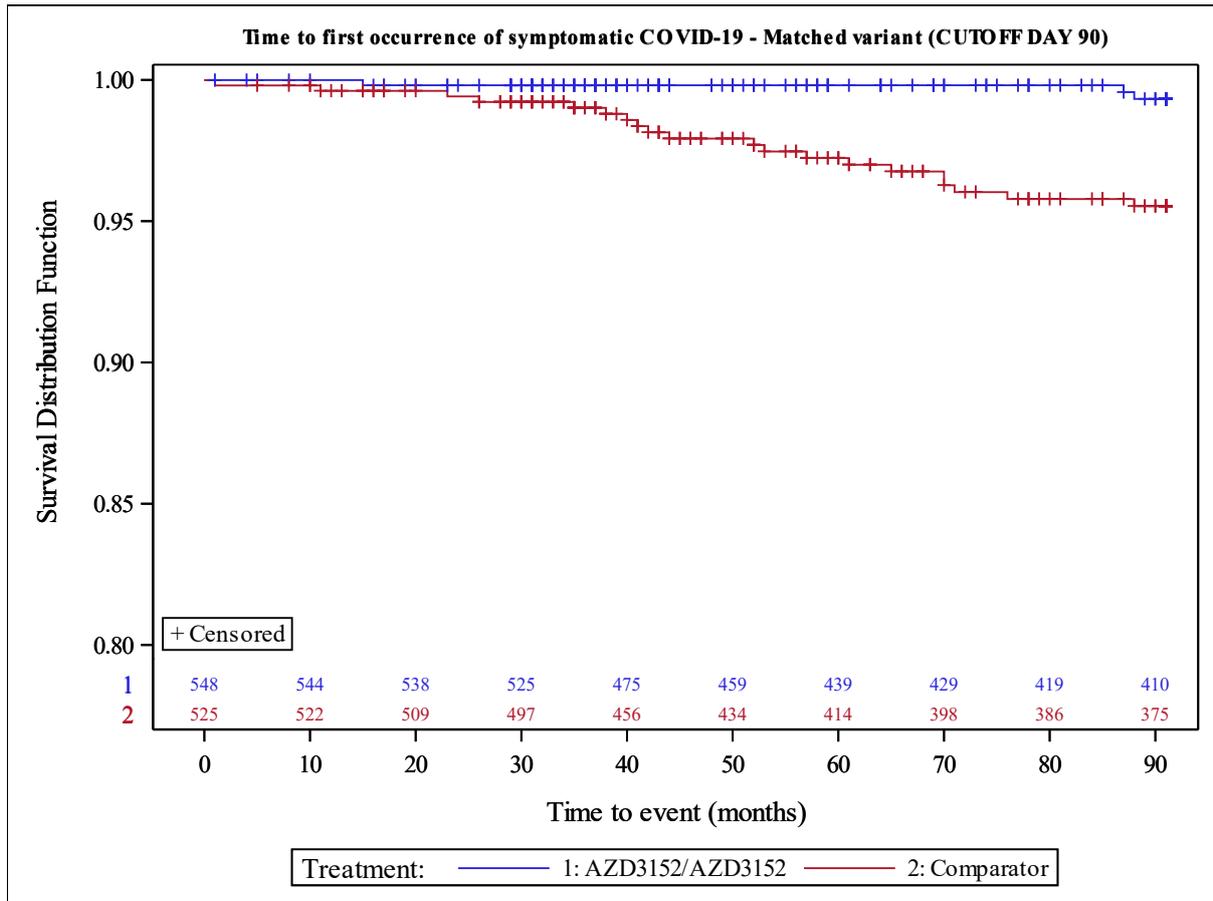


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91 (FPAS, VO-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

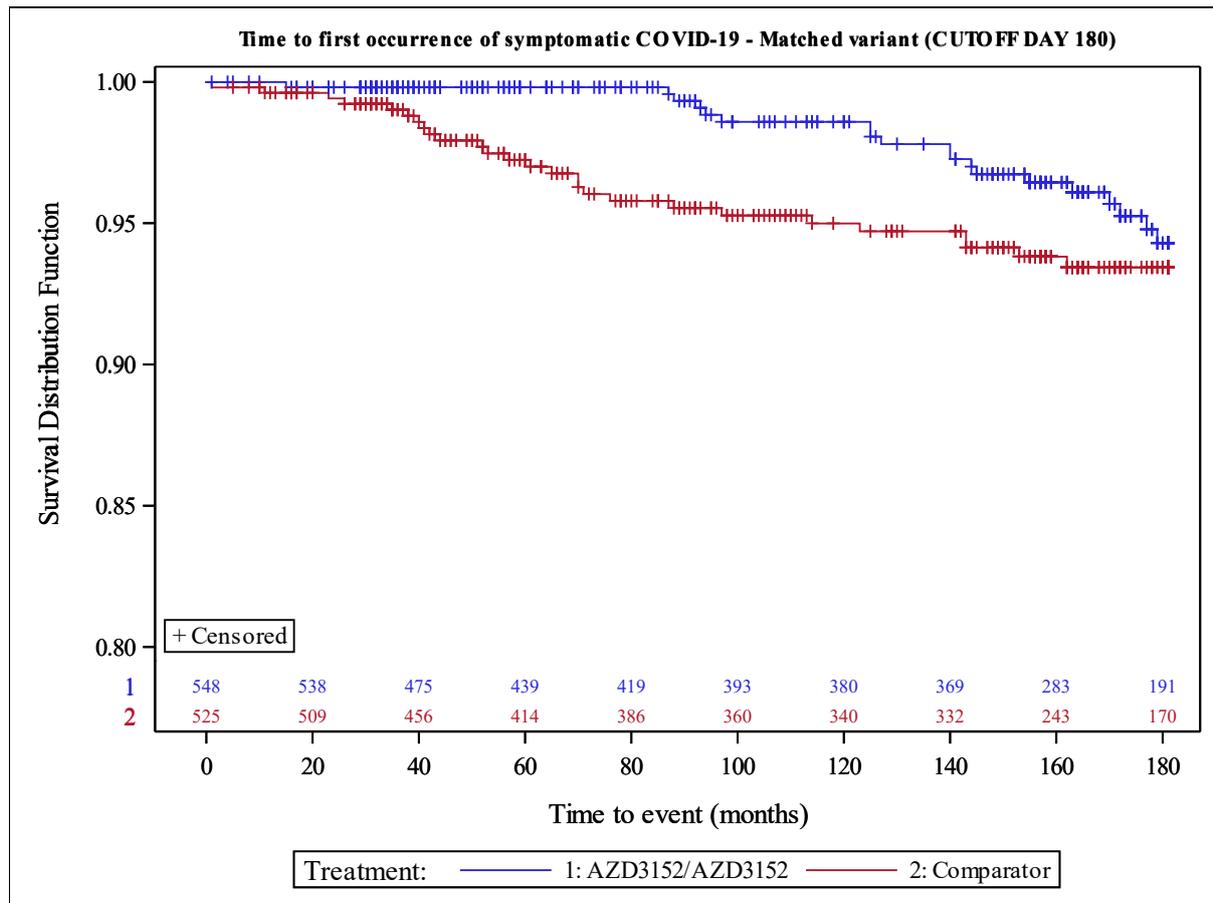


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 181 (FPAS, VO-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Es wird mit der Studie SUPERNOVA nur eine RCT für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen und somit keine Meta-Analyse dargestellt. Die Studie NOVELLA wird ausschließlich ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse der Studie NOVELLA sind in Anhang 4-G abgelegt. 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
SUPERNOVA	<p><u>Übersicht Gesamtraten UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a) - Gesamtrate SUE - Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a) - Gesamtrate schwerer UE - Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a) - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen - UE, die zum Tod führen (Mortalität) <p>Zudem werden die Raten an Patient:innen mit UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregraden (UESI, schwere UESI und schwerwiegende UESI) ausgewertet. UESI sind in der Studie definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie und andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Immunkomplexkrankheit - kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse. <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>Die Analysezeitpunkte orientieren sich an den Gaben der Studienmedikation. Die Analysen zur Erstdosis (im Folgenden mit Erstdosisanalyse bezeichnet) berücksichtigen UE, die am oder nach dem Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation begannen, sich verschlimmerten oder schwerwiegend wurden und das bis einschließlich einen Tag vor Verabreichung der zweiten Dosis der Studienmedikation oder bis Tag 188, wenn keine zweite Dosis verabreicht wurde. Entsprechend berücksichtigt die Analyse über den gesamten Beobachtungszeitraum UE, die am oder nach dem ersten Tag der Studienmedikation begannen, sich verschlimmerten oder schwerwiegend wurden und zwar bis einschließlich des Endes der Studie oder des Datums des Datenschnitts.</p> <p><u>Die Darstellung folgender Sicherheitsendpunkte erfolgt deskriptiv:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate nicht-schwerer UE - Nicht-schwere UESI - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen nach SOC und PT <p>In der Analyse werden alle Patient:innen des Safety Analysis Set der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen VO-Population berücksichtigt, welche alle Patient:innen der VO-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p>

Studie	Operationalisierung
a: Definition der Folgekomplikationen siehe Anhang 4-G. 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 4-28: 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
SUPERNOVA	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, SUE und UESI erfolgte in der Studie SUPERNOVA fortlaufend ab dem Zeitpunkt, zu dem die Einverständniserklärung unterschrieben wurde, bis zu 15 Monaten nach Verabreichung der Studienmedikation.

In der Studie SUPERNOVA waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse zur Sicherheit basiert auf dem FPAS der VO-Population und umfasst alle randomisierten Patient:innen, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und schließt Patient:innen mit positivem SARS-CoV-2-RT-PCR aus. Die Auswertungen erfolgten gemäß der erhaltenen Studienmedikation. 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 wird als niedrig erachtet.

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

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
UE	385/548 (70,3)	353/525 (67,2)	1,04 [0,96; 1,13], 0,2871 1,15 [0,89; 1,49], 0,2865 3,02 [-2,53; 8,56], 0,2863
UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen	354/548 (64,6)	322/525 (61,3)	1,05 [0,96; 1,15], 0,2689 1,15 [0,90; 1,47], 0,2682 3,27 [-2,51; 9,04], 0,2680
SUE	71/548 (13,0)	63/525 (12,0)	1,08 [0,79; 1,48], 0,6359 1,09 [0,76; 1,57], 0,6358 0,96 [-3,00; 4,91], 0,6355
SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen	64/548 (11,7)	56/525 (10,7)	1,09 [0,78; 1,54], 0,5992 1,11 [0,76; 1,62], 0,5991 1,01 [-2,76; 4,78], 0,5986
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	67/548 (12,2)	64/525 (12,2)	1,00 [0,73; 1,38], 0,9857 1,00 [0,70; 1,45], 0,9857 0,04 [-3,88; 3,95], 0,9857
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) unter Ausschluss von Folgekomplikationen	61/548 (11,1)	57/525 (10,9)	1,03 [0,73; 1,44], 0,8859 1,03 [0,70; 1,51], 0,8859 0,27 [-3,47; 4,02], 0,8858
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	0/548 (0,0)	4/525 (0,8)	0,11 [0,01; 1,97], 0,1326 0,11 [0,01; 1,97], 0,1319 -0,76 [-1,51; -0,02], 0,0447
UE, die zum Tod führen	3/548 (0,5)	3/525 (0,6)	0,96 [0,19; 4,73], 0,9580 0,96 [0,19; 4,77], 0,9580 -0,02 [-0,92; 0,87], 0,9580

a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab.
b: 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.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zur Erstdosisanalyse zeigten sich folgende Ergebnisse:

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate unerwünschter Ereignisse traten bei 70,3% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 67,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,04 [0,96; 1,13], 0,2871).

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Ausschluss von Folgekomplikationen traten bei 64,6% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 61,3% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,05 [0,96; 1,15], 0,2689).

Bezüglich des Endpunkts Gesamtrate SUE traten bei 13,0% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 12,0% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,08 [0,79; 1,48], 0,6359).

Für den Endpunkt Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen traten bei 11,7% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 10,7% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,09 [0,78; 1,54], 0,5992).

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate schwerer unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) traten bei 12,2% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 12,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,00 [0,73; 1,38], 0,9857).

Für den Endpunkt Gesamtrate schwerer unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) unter Ausschluss von Folgekomplikationen traten bei 11,1% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 10,9% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,03 [0,73; 1,44], 0,8859).

Hinsichtlich des Endpunkts unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen, traten bei keinem der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,8% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 0,11 [0,01; 1,97], 0,1326).

Bezüglich des Endpunkts unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, traten bei 0,5% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,6% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 0,96 [0,19; 4,73], 0,9580).

Tabelle 4-30: Ergebnisse zu Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
UE	407/548 (74,3)	366/525 (69,7)	1,07 [0,99; 1,15], 0,0975 1,25 [0,96; 1,64], 0,0968 4,56 [-0,81; 9,93], 0,0964
UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen	379/548 (69,2)	336/525 (64,0)	1,08 [0,99; 1,18], 0,0741 1,26 [0,98; 1,63], 0,0733 5,16 [-0,48; 10,80], 0,0729
SUE	80/548 (14,6)	68/525 (13,0)	1,13 [0,83; 1,52], 0,4349 1,15 [0,81; 1,63], 0,4346 1,65 [-2,48; 5,77], 0,4338
SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen	72/548 (13,1)	61/525 (11,6)	1,13 [0,82; 1,56], 0,4507 1,15 [0,80; 1,66], 0,4504 1,52 [-2,42; 5,46], 0,4495
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	76/548 (13,9)	70/525 (13,3)	1,04 [0,77; 1,41], 0,7983 1,05 [0,74; 1,48], 0,7982 0,54 [-3,57; 4,64], 0,7982
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) unter Ausschluss von Folgekomplikationen	69/548 (12,6)	63/525 (12,0)	1,05 [0,76; 1,44], 0,7682 1,06 [0,73; 1,52], 0,7682 0,59 [-3,34; 4,52], 0,7681
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	0/548 (0,0)	4/525 (0,8)	0,11 [0,01; 1,97], 0,1326 0,11 [0,01; 1,97], 0,1319 -0,76 [-1,51; -0,02], 0,0447
UE, die zum Tod führen	5/548 (0,9)	4/525 (0,8)	1,20 [0,32; 4,44], 0,7873 1,20 [0,32; 4,49], 0,7873 0,15 [-0,94; 1,24], 0,7866

a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab.
b: 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.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für den gesamten Beobachtungszeitraum ergaben sich folgende Ergebnisse:

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate unerwünschter Ereignisse traten bei 74,3% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 69,7% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,07 [0,99; 1,15], 0,0975).

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) traten bei 69,2% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 64,0% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,08 [0,99; 1,18], 0,0741).

Für den Endpunkt Gesamtrate SUE traten bei 14,6% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 13,0% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,13 [0,83; 1,52], 0,4349).

Für den Endpunkt Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen traten bei 13,1% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 11,6% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,13 [0,82; 1,56], 0,4507).

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) traten bei 13,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 13,3% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI], p-Wert: 1,04 [0,77; 1,41], 0,7983).

Für den Endpunkt Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) unter Ausschluss von Folgekomplikationen traten bei 12,6% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 12,0% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI], p-Wert: 1,05 [0,76; 1,44], 0,7682).

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen, traten bei keinem der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,8% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 0,11 [0,01; 1,97], 0,1326).

Hinsichtlich des Endpunkts unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, traten bei 0,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,8% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis auf. Der Behandlungsunterschied war dabei nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI], p-Wert: 1,20 [0,32; 4,44], 0,7873).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
UESI	5/548 (0,9)	4/525 (0,8)	1,20 [0,32; 4,44], 0,7873 1,20 [0,32; 4,49], 0,7873 0,15 [-0,94; 1,24], 0,7866
Schwerwiegende UESI	5/548 (0,9)	3/525 (0,6)	1,60 [0,38; 6,65], 0,5202 1,60 [0,38; 6,74], 0,5201 0,34 [-0,68; 1,37], 0,5142
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	4/548 (0,7)	2/525 (0,4)	1,92 [0,35; 10,42], 0,4516 1,92 [0,35; 10,54], 0,4514 0,35 [-0,54; 1,24], 0,4403
UESI – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	5/548 (0,9)	3/525 (0,6)	1,60 [0,38; 6,65], 0,5202 1,60 [0,38; 6,74], 0,5201 0,34 [-0,68; 1,37], 0,5142
Schwerwiegende UESI – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	5/548 (0,9)	2/525 (0,4)	2,40 [0,47; 12,29], 0,2952 2,41 [0,47; 12,47], 0,2949 0,53 [-0,42; 1,49], 0,2752
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	4/548 (0,7)	2/525 (0,4)	1,92 [0,35; 10,42], 0,4516 1,92 [0,35; 10,54], 0,4514 0,35 [-0,54; 1,24], 0,4403
UESI – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	0/548 (0,0)	1/525 (0,2)	0,32 [0,01; 7,82], 0,4843 0,32 [0,01; 7,84], 0,4841 -0,19 [-0,56; 0,18], 0,3168
Schwerwiegende UESI – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	0/548 (0,0)	1/525 (0,2)	0,32 [0,01; 7,82], 0,4843 0,32 [0,01; 7,84], 0,4841 -0,19 [-0,56; 0,18], 0,3168
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	0/548 (0,0)	0/525 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.], n.b. n.b. [n.b.; n.b.], n.b. n.b. [n.b.; n.b.], n.b.

a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab.
b: 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.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die UESI zeigten sich zur Erstdosisanalyse folgende Ergebnisse:

Hinsichtlich des Endpunkts UESI Gesamt traten bei 0,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,8% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,20 [0,32; 4,44], 0,7873).

Hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UESI traten bei 0,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,6% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,60 [0,38; 6,65], 0,5202).

Hinsichtlich des Endpunkts schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) traten bei 0,7% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI], p-Wert: 1,92 [0,35; 10,42], 0,4516).

Hinsichtlich des Endpunkts UESI – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse traten bei 0,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,6% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,60 [0,38; 6,65], 0,5202).

Hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UESI – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse traten bei 0,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 2,40 [0,47; 12,29], 0,2952).

Hinsichtlich des Endpunkts schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse traten bei 0,7% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,92 [0,35; 10,42], 0,4516).

Hinsichtlich des Endpunkts UESI – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit traten bei keinem der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 0,32 [0,01; 7,82], 0,4843).

Hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UESI – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit traten bei keinem der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein Ereignis. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 0,32 [0,01; 7,82], 0,4843).

Für alle weiteren Endpunkte konnten keine Effektschätzer berechnet werden.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
UESI	5/548 (0,9)	4/525 (0,8)	1,20 [0,32; 4,44], 0,7873 1,20 [0,32; 4,49], 0,7873 0,15 [-0,94; 1,24], 0,7866
Schwerwiegende UESI	5/548 (0,9)	3/525 (0,6)	1,60 [0,38; 6,65], 0,5202 1,60 [0,38; 6,74], 0,5201 0,34 [-0,68; 1,37], 0,5142
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	4/548 (0,7)	2/525 (0,4)	1,92 [0,35; 10,42], 0,4516 1,92 [0,35; 10,54], 0,4514 0,35 [-0,54; 1,24], 0,4403
UESI – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	5/548 (0,9)	3/525 (0,6)	1,60 [0,38; 6,65], 0,5202 1,60 [0,38; 6,74], 0,5201 0,34 [-0,68; 1,37], 0,5142
Schwerwiegende UESI – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	5/548 (0,9)	2/525 (0,4)	2,40 [0,47; 12,29], 0,2952 2,41 [0,47; 12,47], 0,2949 0,53 [-0,42; 1,49], 0,2752
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	4/548 (0,7)	2/525 (0,4)	1,92 [0,35; 10,42], 0,4516 1,92 [0,35; 10,54], 0,4514 0,35 [-0,54; 1,24], 0,4403
UESI – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	0/548 (0,0)	1/525 (0,2)	0,32 [0,01; 7,82], 0,4843 0,32 [0,01; 7,84], 0,4841 -0,19 [-0,56; 0,18], 0,3168
Schwerwiegende UESI – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	0/548 (0,0)	1/525 (0,2)	0,32 [0,01; 7,82], 0,4843 0,32 [0,01; 7,84], 0,4841 -0,19 [-0,56; 0,18], 0,3168
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	0/548 (0,0)	0/525 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.], n.b. n.b. [n.b.; n.b.], n.b. n.b. [n.b.; n.b.], n.b.

a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab.
b: 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.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die UESI zeigten sich für den gesamten Beobachtungszeitraum folgende Ergebnisse:

Hinsichtlich des Endpunkts UESI Gesamt traten bei 0,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,8% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,20 [0,32; 4,44], 0,7873).

Hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UESI traten bei 0,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,6% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,60 [0,38; 6,65], 0,5202).

Hinsichtlich des Endpunkts schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) traten bei 0,7% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,92 [0,35; 10,42], 0,4516).

Hinsichtlich des Endpunkts UESI – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse traten bei 0,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,6% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,60 [0,38; 6,65], 0,5202).

Hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UESI – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse traten bei 0,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 2,40 [0,47; 12,29], 0,2952).

Hinsichtlich des Endpunkts schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse traten bei 0,7% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 1,92 [0,35; 10,42], 0,4516).

Hinsichtlich des Endpunkts UESI – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit traten bei keinem der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 0,32 [0,01; 7,82], 0,4843).

Hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UESI – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit traten bei keinem der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI], p-Wert: 0,32 [0,01; 7,82], 0,4843).

Für alle weiteren Endpunkte konnten keine Effektschätzer berechnet werden

Tabelle 4-33: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad <3) – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a
	n/N (%)	n/N (%)
Nicht-schwere UE (CTCAE Grad <3)	373/548 (68,1)	343/525 (65,3)
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad <3)	1/548 (0,2)	2/525 (0,4)
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad <3) - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	1/548 (0,2)	1/525 (0,2)
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad <3) - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	0/548 (0,0)	1/525 (0,2)

a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Kategorie nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad <3), zeigten sich für die Erstdosisanalyse keine relevanten Unterschiede zwischen dem Sipavibart-Arm und dem Kontroll-Arm.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad <3), – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a
	n/N (%)	n/N (%)
Nicht-schwere UE (CTCAE Grad <3)	393/548 (71,7)	355/525 (67,6)
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad <3)	1/548 (0,2)	2/525 (0,4)
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad <3) – Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	1/548 (0,2)	1/525 (0,2)
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad <3) – Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	0/548 (0,0)	1/525 (0,2)

a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Kategorie nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad <3) zeigten sich im gesamten Beobachtungszeitraum keine relevanten Unterschiede zwischen dem Sipavibart-Arm und dem Kontroll-Arm.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19/548 (3,5)	10/525 (1,9)	1,82 [0,85; 3,88], 0,1206 1,85 [0,85; 4,02], 0,1200 1,56 [-0,36; 3,49], 0,1120
Herzerkrankungen			
Gesamt			
SOC: Herzerkrankungen	13/548 (2,4)	16/525 (3,0)	0,78 [0,38; 1,60], 0,4965 0,77 [0,37; 1,62], 0,4964 -0,68 [-2,62; 1,27], 0,4963
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6/548 (1,1)	13/525 (2,5)	0,44 [0,17; 1,15], 0,0957 0,44 [0,16; 1,16], 0,0951 -1,38 [-2,97; 0,21], 0,0885
Augenerkrankungen			
Gesamt			
SOC: Augenerkrankungen	11/548 (2,0)	7/525 (1,3)	1,51 [0,59; 3,85], 0,3937 1,52 [0,58; 3,94], 0,3934 0,67 [-0,86; 2,20], 0,3880
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	71/548 (13,0)	70/525 (13,3)	0,97 [0,71; 1,32], 0,8550 0,97 [0,68; 1,38], 0,8550 -0,38 [-4,42; 3,67], 0,8550
Diarrhö			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Diarrhö	24/548 (4,4)	33/525 (6,3)	0,70 [0,42; 1,16], 0,1666 0,68 [0,40; 1,17], 0,1662 -1,91 [-4,60; 0,79], 0,1652
Übelkeit			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit	13/548 (2,4)	16/525 (3,0)	0,78 [0,38; 1,60], 0,4965 0,77 [0,37; 1,62], 0,4964 -0,68 [-2,62; 1,27], 0,4963

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

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamt			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	95/548 (17,3)	109/525 (20,8)	0,83 [0,65; 1,07], 0,1536 0,80 [0,59; 1,09], 0,1533 -3,43 [-8,13; 1,27], 0,1530
Asthenie			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Asthenie	17/548 (3,1)	17/525 (3,2)	0,96 [0,49; 1,86], 0,8989 0,96 [0,48; 1,89], 0,8989 -0,14 [-2,23; 1,96], 0,8989
Ermüdung			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung	25/548 (4,6)	42/525 (8,0)	0,57 [0,35; 0,92], 0,0219 0,55 [0,33; 0,92], 0,0216 -3,44 [-6,34; -0,53], 0,0204
Schmerzen an der Injektionsstelle			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Schmerzen an der Injektionsstelle	8/548 (1,5)	11/525 (2,1)	0,70 [0,28; 1,72], 0,4328 0,69 [0,28; 1,73], 0,4326 -0,64 [-2,22; 0,95], 0,4318
Fieber			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Fieber	20/548 (3,6)	18/525 (3,4)	1,06 [0,57; 1,99], 0,8448 1,07 [0,56; 2,04], 0,8448 0,22 [-1,99; 2,43], 0,8446
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamt			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	215/548 (39,2)	195/525 (37,1)	1,06 [0,91; 1,23], 0,4814 1,09 [0,85; 1,40], 0,4811 2,09 [-3,72; 7,90], 0,4809
Bronchitis			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis	11/548 (2,0)	7/525 (1,3)	1,51 [0,59; 3,85], 0,3937 1,52 [0,58; 3,94], 0,3934 0,67 [-0,86; 2,20], 0,3880
COVID-19			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19	53/548 (9,7)	79/525 (15,0)	0,64 [0,46; 0,89], 0,0080 0,60 [0,42; 0,88], 0,0078 -5,38 [-9,31; -1,44], 0,0074
Grippe			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe	17/548 (3,1)	7/525 (1,3)	2,33 [0,97; 5,56], 0,0577 2,37 [0,97; 5,76], 0,0571 1,77 [0,02; 3,52], 0,0478

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

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Nasopharyngitis			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis	18/548 (3,3)	14/525 (2,7)	1,23 [0,62; 2,45], 0,5527 1,24 [0,61; 2,52], 0,5526 0,62 [-1,41; 2,65], 0,5510
Pneumonie			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumonie	13/548 (2,4)	9/525 (1,7)	1,38 [0,60; 3,21], 0,4492 1,39 [0,59; 3,29], 0,4490 0,66 [-1,03; 2,35], 0,4454
Rhinitis			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Rhinitis	8/548 (1,5)	10/525 (1,9)	0,77 [0,30; 1,93], 0,5717 0,76 [0,30; 1,95], 0,5717 -0,44 [-1,99; 1,10], 0,5716
Infektion der oberen Atemwege			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege	33/548 (6,0)	21/525 (4,0)	1,51 [0,88; 2,57], 0,1331 1,54 [0,88; 2,69], 0,1325 2,02 [-0,58; 4,63], 0,1279
Harnwegsinfektion			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Harnwegsinfektion	27/548 (4,9)	27/525 (5,1)	0,96 [0,57; 1,61], 0,8716 0,96 [0,55; 1,65], 0,8716 -0,22 [-2,83; 2,40], 0,8716
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamt			
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	36/548 (6,6)	40/525 (7,6)	0,86 [0,56; 1,33], 0,5033 0,85 [0,53; 1,36], 0,5032 -1,05 [-4,12; 2,02], 0,5034
Untersuchungen			
Gesamt			
SOC: Untersuchungen	17/548 (3,1)	12/525 (2,3)	1,36 [0,65; 2,81], 0,4117 1,37 [0,65; 2,89], 0,4115 0,82 [-1,12; 2,75], 0,4081
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamt			
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28/548 (5,1)	25/525 (4,8)	1,07 [0,63; 1,82], 0,7929 1,08 [0,62; 1,87], 0,7929 0,35 [-2,24; 2,94], 0,7927
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Gesamt			
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	54/548 (9,9)	55/525 (10,5)	0,94 [0,66; 1,34], 0,7360 0,93 [0,63; 1,39], 0,7360 -0,62 [-4,24; 3,00], 0,7361

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

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Myalgie			
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Myalgie	11/548 (2,0)	20/525 (3,8)	0,53 [0,25; 1,09], 0,0836 0,52 [0,25; 1,09], 0,0831 -1,80 [-3,82; 0,21], 0,0796
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Gesamt			
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19/548 (3,5)	10/525 (1,9)	1,82 [0,85; 3,88], 0,1206 1,85 [0,85; 4,02], 0,1200 1,56 [-0,36; 3,49], 0,1120
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	61/548 (11,1)	61/525 (11,6)	0,96 [0,69; 1,34], 0,8014 0,95 [0,65; 1,39], 0,8014 -0,49 [-4,29; 3,31], 0,8015
Kopfschmerzen			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Kopfschmerzen	36/548 (6,6)	38/525 (7,2)	0,91 [0,58; 1,41], 0,6658 0,90 [0,56; 1,45], 0,6657 -0,67 [-3,70; 2,37], 0,6659
Psychiatrische Erkrankungen			
Gesamt			
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	10/548 (1,8)	9/525 (1,7)	1,06 [0,44; 2,60], 0,8909 1,07 [0,43; 2,64], 0,8909 0,11 [-1,47; 1,69], 0,8908
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17/548 (3,1)	17/525 (3,2)	0,96 [0,49; 1,86], 0,8989 0,96 [0,48; 1,89], 0,8989 -0,14 [-2,23; 1,96], 0,8989
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	116/548 (21,2)	99/525 (18,9)	1,12 [0,88; 1,43], 0,3451 1,16 [0,86; 1,56], 0,3447 2,31 [-2,47; 7,10], 0,3439
Husten			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Husten	50/548 (9,1)	50/525 (9,5)	0,96 [0,66; 1,39], 0,8219 0,95 [0,63; 1,44], 0,8219 -0,40 [-3,88; 3,08], 0,8219

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

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Dyspnoe			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Dyspnoe	13/548 (2,4)	4/525 (0,8)	3,11 [1,02; 9,49], 0,0457 3,16 [1,03; 9,77], 0,0451 1,61 [0,13; 3,09], 0,0324
Nasenverstopfung			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung	26/548 (4,7)	13/525 (2,5)	1,92 [1,00; 3,69], 0,0516 1,96 [1,00; 3,86], 0,0510 2,27 [0,05; 4,49], 0,0454
Schmerzen im Oropharynx			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Schmerzen im Oropharynx	31/548 (5,7)	19/525 (3,6)	1,56 [0,89; 2,73], 0,1169 1,60 [0,89; 2,86], 0,1163 2,04 [-0,47; 4,55], 0,1114
Rhinorrhoe			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Rhinorrhoe	32/548 (5,8)	33/525 (6,3)	0,93 [0,58; 1,49], 0,7594 0,92 [0,56; 1,53], 0,7594 -0,45 [-3,30; 2,41], 0,7595
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	25/548 (4,6)	17/525 (3,2)	1,41 [0,77; 2,58], 0,2663 1,43 [0,76; 2,68], 0,2659 1,32 [-0,99; 3,64], 0,2617
Gefäßerkrankungen			
Gesamt			
SOC: Gefäßerkrankungen	27/548 (4,9)	20/525 (3,8)	1,29 [0,73; 2,28], 0,3728 1,31 [0,72; 2,36], 0,3725 1,12 [-1,32; 3,56], 0,3698
Hypertonie			
SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie	9/548 (1,6)	12/525 (2,3)	0,72 [0,31; 1,69], 0,4491 0,71 [0,30; 1,71], 0,4490 -0,64 [-2,31; 1,02], 0,4484
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der Kategorie unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich im Zeitraum Erstdosisanalyse folgende Ergebnisse:

In der SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung traten bei 4,6% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 8,0% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zugunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 0,57 [0,35; 0,92], 0,0219).

In der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 traten bei 9,7% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 15,0% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zugunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 0,64 [0,46; 0,89], 0,0080).

In der SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Dyspnoe traten bei 2,4% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 0,8% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 3,11 [1,02; 9,49], 0,0457), dieser Effekt ist mit der unteren Grenze des 95%-KI von 1,02 gemäß IQWiG-Methoden im Ausmaß nicht klinisch relevant.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20/548 (3,6)	11/525 (2,1)	1,74 [0,84; 3,60], 0,1340 1,77 [0,84; 3,73], 0,1334 1,55 [-0,44; 3,55], 0,1261
Herzerkrankungen			
Gesamt			
SOC: Herzerkrankungen	16/548 (2,9)	19/525 (3,6)	0,81 [0,42; 1,55], 0,5200 0,80 [0,41; 1,57], 0,5199 -0,70 [-2,83; 1,43], 0,5200
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8/548 (1,5)	13/525 (2,5)	0,59 [0,25; 1,41], 0,2353 0,58 [0,24; 1,42], 0,2349 -1,02 [-2,68; 0,65], 0,2318

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

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Augenerkrankungen			
Gesamt			
SOC: Augenerkrankungen	11/548 (2,0)	9/525 (1,7)	1,17 [0,49; 2,80], 0,7231 1,17 [0,48; 2,86], 0,7230 0,29 [-1,32; 1,91], 0,7223
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	83/548 (15,1)	70/525 (13,3)	1,14 [0,85; 1,53], 0,3965 1,16 [0,82; 1,64], 0,3962 1,81 [-2,37; 5,99], 0,3953
Diarrhö			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Diarrhö	25/548 (4,6)	34/525 (6,5)	0,70 [0,43; 1,16], 0,1716 0,69 [0,41; 1,17], 0,1712 -1,91 [-4,65; 0,82], 0,1703
Übelkeit			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit	17/548 (3,1)	17/525 (3,2)	0,96 [0,49; 1,86], 0,8989 0,96 [0,48; 1,89], 0,8989 -0,14 [-2,23; 1,96], 0,8989
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamt			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	109/548 (19,9)	115/525 (21,9)	0,91 [0,72; 1,15], 0,4173 0,89 [0,66; 1,19], 0,4172 -2,01 [-6,88; 2,85], 0,4173
Asthenie			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Asthenie	17/548 (3,1)	17/525 (3,2)	0,96 [0,49; 1,86], 0,8989 0,96 [0,48; 1,89], 0,8989 -0,14 [-2,23; 1,96], 0,8989
Ermüdung			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung	29/548 (5,3)	44/525 (8,4)	0,63 [0,40; 0,99], 0,0468 0,61 [0,38; 0,99], 0,0463 -3,09 [-6,11; -0,07], 0,0451
Schmerzen an der Injektionsstelle			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Schmerzen an der Injektionsstelle	10/548 (1,8)	15/525 (2,9)	0,64 [0,29; 1,41], 0,2667 0,63 [0,28; 1,42], 0,2664 -1,03 [-2,85; 0,78], 0,2644
Fieber			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Fieber	21/548 (3,8)	18/525 (3,4)	1,12 [0,60; 2,07], 0,7242 1,12 [0,59; 2,13], 0,7242 0,40 [-1,83; 2,64], 0,7237

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

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Blauer Fleck an der Injektionsstelle			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Blauer Fleck an der Injektionsstelle	7/548 (1,3)	10/525 (1,9)	0,67 [0,26; 1,75], 0,4139 0,67 [0,25; 1,76], 0,4137 -0,63 [-2,13; 0,87], 0,4125
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamt			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231/548 (42,2)	212/525 (40,4)	1,04 [0,90; 1,20], 0,5558 1,08 [0,84; 1,37], 0,5556 1,77 [-4,12; 7,66], 0,5554
Bronchitis			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis	13/548 (2,4)	7/525 (1,3)	1,78 [0,72; 4,42], 0,2151 1,80 [0,71; 4,54], 0,2146 1,04 [-0,57; 2,65], 0,2054
COVID-19			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19	60/548 (10,9)	83/525 (15,8)	0,69 [0,51; 0,94], 0,0201 0,65 [0,46; 0,93], 0,0198 -4,86 [-8,93; -0,79], 0,0193
Grippe			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Grippe	18/548 (3,3)	9/525 (1,7)	1,92 [0,87; 4,23], 0,1072 1,95 [0,87; 4,37], 0,1066 1,57 [-0,29; 3,43], 0,0980
Nasopharyngitis			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis	21/548 (3,8)	14/525 (2,7)	1,44 [0,74; 2,80], 0,2856 1,45 [0,73; 2,89], 0,2852 1,17 [-0,95; 3,28], 0,2806
Pneumonie			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumonie	16/548 (2,9)	10/525 (1,9)	1,53 [0,70; 3,35], 0,2837 1,55 [0,70; 3,44], 0,2833 1,01 [-0,82; 2,85], 0,2774
Rhinitis			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Rhinitis	10/548 (1,8)	10/525 (1,9)	0,96 [0,40; 2,28], 0,9229 0,96 [0,40; 2,32], 0,9229 -0,08 [-1,70; 1,54], 0,9229
Infektion der oberen Atemwege			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege	36/548 (6,6)	24/525 (4,6)	1,44 [0,87; 2,38], 0,1572 1,47 [0,86; 2,50], 0,1566 2,00 [-0,74; 4,74], 0,1526

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

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Harnwegsinfektion			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Harnwegsinfektion	29/548 (5,3)	28/525 (5,3)	0,99 [0,60; 1,64], 0,9759 0,99 [0,58; 1,69], 0,9759 -0,04 [-2,73; 2,64], 0,9759
Sinusitis			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Sinusitis	10/548 (1,8)	6/525 (1,1)	1,60 [0,58; 4,36], 0,3615 1,61 [0,58; 4,46], 0,3612 0,68 [-0,76; 2,13], 0,3543
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamt			
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	39/548 (7,1)	44/525 (8,4)	0,85 [0,56; 1,28], 0,4390 0,84 [0,53; 1,31], 0,4389 -1,26 [-4,47; 1,94], 0,4390
Untersuchungen			
Gesamt			
SOC: Untersuchungen	18/548 (3,3)	13/525 (2,5)	1,33 [0,66; 2,68], 0,4310 1,34 [0,65; 2,76], 0,4308 0,81 [-1,19; 2,81], 0,4278
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamt			
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	34/548 (6,2)	28/525 (5,3)	1,16 [0,72; 1,89], 0,5415 1,17 [0,70; 1,97], 0,5414 0,87 [-1,92; 3,66], 0,5403
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Gesamt			
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	59/548 (10,8)	59/525 (11,2)	0,96 [0,68; 1,35], 0,8050 0,95 [0,65; 1,40], 0,8050 -0,47 [-4,22; 3,27], 0,8051
Myalgie			
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Myalgie	11/548 (2,0)	20/525 (3,8)	0,53 [0,25; 1,09], 0,0836 0,52 [0,25; 1,09], 0,0831 -1,80 [-3,82; 0,21], 0,0796
Arthralgie			
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Arthralgie	10/548 (1,8)	10/525 (1,9)	0,96 [0,40; 2,28], 0,9229 0,96 [0,40; 2,32], 0,9229 -0,08 [-1,70; 1,54], 0,9229

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

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Gesamt			
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21/548 (3,8)	11/525 (2,1)	1,83 [0,89; 3,76], 0,1001 1,86 [0,89; 3,90], 0,0994 1,74 [-0,28; 3,76], 0,0921
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	68/548 (12,4)	68/525 (13,0)	0,96 [0,70; 1,31], 0,7890 0,95 [0,66; 1,36], 0,7890 -0,54 [-4,53; 3,44], 0,7891
Kopfschmerzen			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Kopfschmerzen	40/548 (7,3)	41/525 (7,8)	0,93 [0,61; 1,42], 0,7518 0,93 [0,59; 1,46], 0,7518 -0,51 [-3,67; 2,65], 0,7519
Psychiatrische Erkrankungen			
Gesamt			
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	12/548 (2,2)	10/525 (1,9)	1,15 [0,50; 2,64], 0,7421 1,15 [0,49; 2,69], 0,7421 0,29 [-1,41; 1,98], 0,7415
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21/548 (3,8)	17/525 (3,2)	1,18 [0,63; 2,22], 0,5992 1,19 [0,62; 2,28], 0,5991 0,59 [-1,61; 2,80], 0,5980
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	128/548 (23,4)	104/525 (19,8)	1,18 [0,94; 1,48], 0,1592 1,23 [0,92; 1,65], 0,1585 3,55 [-1,37; 8,46], 0,1572
Husten			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Husten	55/548 (10,0)	53/525 (10,1)	0,99 [0,70; 1,42], 0,9745 0,99 [0,67; 1,48], 0,9745 -0,06 [-3,66; 3,54], 0,9745
Dyspnoe			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Dyspnoe	13/548 (2,4)	5/525 (1,0)	2,49 [0,89; 6,94], 0,0808 2,53 [0,89; 7,14], 0,0802 1,42 [-0,10; 2,94], 0,0673

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

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Nasenverstopfung			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung	28/548 (5,1)	14/525 (2,7)	1,92 [1,02; 3,60], 0,0432 1,97 [1,02; 3,78], 0,0426 2,44 [0,14; 4,74], 0,0375
Schmerzen im Oropharynx			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Schmerzen im Oropharynx	36/548 (6,6)	19/525 (3,6)	1,82 [1,05; 3,12], 0,0313 1,87 [1,06; 3,31], 0,0308 2,95 [0,33; 5,57], 0,0272
Rhinorrhoe			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Rhinorrhoe	33/548 (6,0)	33/525 (6,3)	0,96 [0,60; 1,53], 0,8573 0,96 [0,58; 1,57], 0,8573 -0,26 [-3,14; 2,61], 0,8574
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	30/548 (5,5)	17/525 (3,2)	1,69 [0,94; 3,03], 0,0774 1,73 [0,94; 3,18], 0,0768 2,24 [-0,20; 4,67], 0,0716
Gefäßerkrankungen			
Gesamt			
SOC: Gefäßerkrankungen	27/548 (4,9)	24/525 (4,6)	1,08 [0,63; 1,84], 0,7844 1,08 [0,62; 1,90], 0,7844 0,36 [-2,19; 2,90], 0,7842
Hypertonie			
SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie	9/548 (1,6)	14/525 (2,7)	0,62 [0,27; 1,41], 0,2517 0,61 [0,26; 1,42], 0,2513 -1,02 [-2,77; 0,72], 0,2489
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Für den gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich folgende Ergebnisse.

In der SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung traten bei 5,3% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 8,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zugunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 0,63 [0,40; 0,99], 0,0468). Dieser Unterschied ist jedoch aufgrund des geringfügigen Effekts gemäß IQWiG-Methoden für nicht-schwere/nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht klinisch relevant.

In der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 traten bei 10,9% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 15,8% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zugunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 0,69 [0,51; 0,94], 0,0201).

In der SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung traten bei 5,1% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 2,7% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 1,92 [1,02; 3,60], 0,0432). Dieser Unterschied ist jedoch aufgrund des geringfügigen Effekts gemäß IQWiG-Methoden für nicht-schwere/nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht klinisch relevant.

In der SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Schmerzen im Oropharynx traten bei 6,6% der Patient:innen im Sipavibart-Arm und bei 3,6% der Patient:innen im Kontroll-Arm Ereignisse auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 1,82 [1,05; 3,12], 0,0313). Dieser Effekt ist mit der unteren Grenze des 95%-KI von 1,05 gemäß IQWiG-Methoden im Ausmaß nicht klinisch relevant.

Für alle anderen berechneten SOC und PT (gesamter Beobachtungszeitraum) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamt			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32/548 (5,8)	29/525 (5,5)	1,06 [0,65; 1,72], 0,8234 1,06 [0,63; 1,78], 0,8234 0,32 [-2,45; 3,09], 0,8233
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11/548 (2,0)	4/525 (0,8)	2,63 [0,84; 8,22], 0,0953 2,67 [0,84; 8,43], 0,0946 1,25 [-0,14; 2,64], 0,0791
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der Kategorie SUE zeigten sich im Rahmen der Erstdosisanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamt			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	39/548 (7,1)	33/525 (6,3)	1,13 [0,72; 1,77], 0,5868 1,14 [0,71; 1,85], 0,5867 0,83 [-2,16; 3,82], 0,5860
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12/548 (2,2)	6/525 (1,1)	1,92 [0,72; 5,07], 0,1901 1,94 [0,72; 5,20], 0,1895 1,05 [-0,48; 2,57], 0,1787
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der Kategorie SUE zeigten sich über den gesamten Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamt			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29/548 (5,3)	27/525 (5,1)	1,03 [0,62; 1,71], 0,9126 1,03 [0,60; 1,77], 0,9126 0,15 [-2,51; 2,81], 0,9126
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12/548 (2,2)	4/525 (0,8)	2,87 [0,93; 8,85], 0,0659 2,92 [0,93; 9,10], 0,0653 1,43 [-0,01; 2,86], 0,0509
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der Kategorie schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) zeigten sich im Rahmen der Erstdosisanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamt			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37/548 (6,8)	30/525 (5,7)	1,18 [0,74; 1,88], 0,4832 1,19 [0,73; 1,96], 0,4831 1,04 [-1,85; 3,93], 0,4817
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Gesamt			
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10/548 (1,8)	5/525 (1,0)	1,92 [0,66; 5,57], 0,2322 1,93 [0,66; 5,69], 0,2317 0,87 [-0,52; 2,27], 0,2203

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

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamt			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12/548 (2,2)	6/525 (1,1)	1,92 [0,72; 5,07], 0,1901 1,94 [0,72; 5,20], 0,1895 1,05 [-0,48; 2,57], 0,1787
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der Kategorie schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) zeigten sich über den gesamten Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a
	n/N (%)	n/N (%)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Thrombozytopenie	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems, PT: Überempfindlichkeit	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Myasthenia gravis	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der Kategorie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen zeigten sich für die Erstdosisanalyse für keine SOC relevante Unterschiede zwischen dem Sipavibart-Arm und dem Kontroll-Arm.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a
	n/N (%)	n/N (%)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Thrombozytopenie	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems, PT: Überempfindlichkeit	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Myasthenia gravis	0/548 (0,0)	1/548 (0,2)

a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Kategorie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen zeigten sich im gesamten Beobachtungszeitraum für keine SOC relevante Unterschiede zwischen dem Sipavibart-Arm und dem Kontroll-Arm.

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

Es wird mit der Studie SUPERNOVA nur eine RCT für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen und somit keine Meta-Analyse dargestellt. Die Studie NOVELLA wird ausschließlich ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse der Studie NOVELLA sind in Anhang 4-G dargestellt. 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 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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.

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

Tabelle 4-43: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population, Teil I)

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m ² vs. ≥30 kg/m ²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19- Impfung ^a	Vorherige SARS-CoV-2-Infektion ^a	Vorherige Gabe von Tixa/Cilga
Mortalität								
Gesamtmortalität	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Tod aufgrund von COVID-19	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Symptomspezifische Wirksamkeit								
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) bis Tag 91	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) bis Tag 181	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 181	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m² vs. ≥30 kg/m²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19- Impfung^a	Vorherige SARS-CoV-2-Infektion^a	Vorherige Gabe von Tixa/Cilga
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Sicherheit								
Gesamtraten								
UE gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○
UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) unter Ausschluss von Folgekomplikationen	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, die zum Tod führen	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI								
UESI Gesamt	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende 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

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m² vs. ≥30 kg/m²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19- Impfung^a	Vorherige SARS-CoV-2-Infektion^a	Vorherige Gabe von Tixa/Cilga
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad <3)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3) - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad <3) - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3) - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad <3) - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
<i>UE nach SOC und PT</i>								

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m ² vs. ≥30 kg/m ²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19-Impfung ^a	Vorherige SARS-CoV-2-Infektion ^a	Vorherige Gabe von Tixa/Cilga
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung (bis Tag 181)	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung (gesamter Beobachtungszeitraum)	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Dyspnoe (bis Tag 181)	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung (gesamter Beobachtungszeitraum)	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Schmerzen im Oropharynx (gesamter Beobachtungszeitraum)	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 (bis Tag 181)	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 (gesamter Beobachtungszeitraum)	○	○	○	○	○	○	○	○
a: Innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung b: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

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

Tabelle 4-44 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population, Teil II)

Endpunkt	COVID-19- Impfung oder vorherige SARS- CoV-2-Infektion	Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen	Maligne solide Tumorerkrankun- gen unter aktiver Behandlung	Einnahme von immunsuppressi- ven Medikamenten	Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz	Hämatologische Malignität
Mortalität						
Gesamtmortalität	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Tod aufgrund von COVID-19	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Symptomspezifische Wirksamkeit						
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19- Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) bis Tag 91	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19- Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) bis Tag 181	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19- Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91	○	○	n.b. ^c	○	n.b. ^c	○
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19- Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 181	○	○	n.b. ^c	○	n.b. ^c	○
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten) bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

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

Endpunkt	COVID-19- Impfung oder vorherige SARS- CoV-2-Infektion	Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen	Maligne solide Tumorerkrankun- gen unter aktiver Behandlung	Einnahme von immunsuppressi- ven Medikamenten	Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz	Hämatologische Malignität
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Sicherheit						
<i>Gesamtraten</i>						
UE gesamt	○	○	○	○	○	○
UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○
SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) unter Ausschluss von Folgekomplikationen	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, die zum Tod führen	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
<i>UESI</i>						
UESI Gesamt	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad <3)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

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

Endpunkt	COVID-19- Impfung oder vorherige SARS- CoV-2-Infektion	Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen	Maligne solide Tumorerkrankun- gen unter aktiver Behandlung	Einnahme von immunsuppressi- ven Medikamenten	Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz	Hämatologische Malignität
UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad < 3) - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Nicht-schwere UESI (CTCAE Grad < 3) - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE nach SOC und PT						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung (bis Tag 181)	○	○	○	○	○	○
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung (gesamter Beobachtungszeitraum)	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	COVID-19- Impfung oder vorherige SARS- CoV-2-Infektion	Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen	Maligne solide Tumorerkrankun- gen unter aktiver Behandlung	Einnahme von immunsuppressi- ven Medikamenten	Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz	Hämatologische Malignität
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Dyspnoe (bis Tag 181)	○	○	○	○	n.b. ^c	○
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung (gesamter Beobachtungszeitraum)	○	○	n.b. ^c	○	○	○
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Schmerzen im Oropharynx (gesamter Beobachtungszeitraum)	○	○	n.b. ^c	○	○	○
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 (bis Tag 181)	○	○	○	○	○	○
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 (gesamter Beobachtungszeitraum)	○	○	○	○	○	○
<p>a: Innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung b: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind. c: Interaktionstest konnte nicht berechnet werden, da in einer der Subgruppen keine Events beobachtet wurden. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-45 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 4-45: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population, Teil I)

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m ² vs. ≥30 kg/m ²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19- Impfung ^a	Vorherige SARS-CoV-2- Infektion ^a
Mortalität							
Gesamtmortalität bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Gesamtmortalität bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Tod aufgrund von COVID-19 bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Tod aufgrund von COVID-19 bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Symptomspezifische Wirksamkeit							
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91	0,7666	0,5059	0,4196	0,7179	0,0268	0,7938	1,0000
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181	0,6901	0,4698	0,3547	0,3202	0,2877	0,9491	0,6031
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91	1,0000	0,4692	0,8734	1,0000	0,6311	1,0000	1,0000
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 181	0,8777	0,7921	0,0623	0,4529	0,8593	0,8044	1,0000

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m² vs. ≥30 kg/m²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19-Impfung^a	Vorherige SARS-CoV-2-Infektion^a
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19 bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19 bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Sicherheit							
Gesamtraten							
UE (bis Tag 181)	0,3880	0,5112	0,9432	0,4139	0,3337	0,7422	0,8413
UE (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,4278	0,4910	0,8756	0,6303	0,8014	0,4150	0,6752
UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen (bis Tag 181)	0,5642	0,6062	0,9368	0,1454	0,5025	0,6883	0,9800

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m ² vs. ≥30 kg/m ²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19-Impfung ^a	Vorherige SARS-CoV-2-Infektion ^a
UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,7356	0,4518	0,8935	0,2661	0,8562	0,4724	0,8062
SUE (bis Tag 181)	0,1408	0,6102	0,3157	0,9111	0,7113	0,2456	0,6353
SUE (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,1050	0,8064	0,3581	0,6797	0,5581	0,2244	0,9962
Schwerwiegende UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen (bis Tag 181)	0,1337	0,7953	0,4341	0,4180	0,5579	0,2124	0,6500
Schwerwiegende UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,1227	0,9354	0,4469	0,7453	0,4950	0,2065	0,9907
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3, bis Tag 181)	0,0856	0,3148	0,7082	0,5481	0,6424	0,4536	0,8778
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3, gesamter Beobachtungszeitraum)	0,0549	0,5190	0,5988	0,3216	0,5797	0,4349	0,7626
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) unter Ausschluss von Folgekomplikationen (bis Tag 181)	0,0888	0,5070	0,6844	0,8848	0,4148	0,5938	0,9017
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) unter Ausschluss von Folgekomplikationen (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,0722	0,7004	0,5609	0,8390	0,4423	0,5839	0,7515
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m ² vs. ≥30 kg/m ²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19-Impfung ^a	Vorherige SARS-CoV-2-Infektion ^a
UE, die zum Tod führen (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, die zum Tod führen (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI							
UESI (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3, bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3, gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m² vs. ≥30 kg/m²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19-Impfung^a	Vorherige SARS-CoV-2-Infektion^a
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3) - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3) - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m ² vs. ≥30 kg/m ²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19-Impfung ^a	Vorherige SARS-CoV-2-Infektion ^a
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3) - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3) - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE nach SOC und PT							
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung (bis Tag 181)	0,1316	0,6429	0,5165	0,4113	0,3615	0,9034	0,7477
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,1507	0,5533	0,3574	0,5860	0,1103	0,7351	0,8409
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Dyspnoe (bis Tag 181)	0,1282	0,6415	0,8560	0,0842	0,1521	0,6670	0,9234
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,5700	0,4877	0,6622	0,7934	0,2624	0,4177	0,3148

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht	Region	BMI (<30 kg/m ² vs. ≥30 kg/m ²)	EKG (Normal vs. Abnormal)	COVID-19-Impfung ^a	Vorherige SARS-CoV-2-Infektion ^a
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Schmerzen im Oropharynx (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,2672	0,4230	0,7520	0,6806	0,0550	0,8151	0,6898
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 (bis Tag 181)	0,6038	0,3329	0,6183	0,0369	0,7383	0,3106	0,1935
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,3771	0,1287	0,4360	0,0499	0,8677	0,4524	0,2781
a: Innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung b: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

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

Tabelle 4-46: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale der Studie SUPERNOVA (Teil II)

Endpunkt	Vorherige Gabe von Tixia/Cilga ^a	COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2 Infektion ^a	Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen	Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung	Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten	Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz	Hämatologische Malignität
Mortalität							
Gesamt mortalität bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Gesamt mortalität bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Tod aufgrund von COVID-19 bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Tod aufgrund von COVID-19 bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Symptomspezifische Sicherheit							
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91	0,2734	0,9510	0,8189	0,5438	0,7014	0,5870	0,7774
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181	0,4071	0,8145	0,7662	0,6853	0,5728	0,7654	0,3014
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91	1,0000	1,0000	0,6117	n.b. ^c	1,0000	n.b. ^c	0,6174
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 181	0,1639	0,2409	0,9928	n.b. ^c	0,9471	n.b. ^c	0,2960
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

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

Endpunkt	Vorherige Gabe von Tixa/Cilga^a	COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2-Infektion^a	Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen	Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung	Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten	Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz	Hämatologische Malignität
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation) bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19 bis Tag 91	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19 bis Tag 181	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Sicherheit							
Gesamtraten							
UE (bis Tag 181)	0,5418	0,4458	0,2250	0,8353	0,9995	0,5779	0,7453
UE (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,4090	0,4795	0,1539	0,4098	0,6161	0,7066	0,6118
UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen (bis Tag 181)	0,3782	0,5095	0,0883	0,8570	0,8991	0,5973	0,6104
UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,6244	0,5036	0,0582	0,6653	0,4353	0,7538	0,7703
SUE (bis Tag 181)	0,7674	0,4593	0,6856	0,3991	0,9765	0,7950	0,6633
SUE (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,8174	0,2868	0,3989	0,2682	0,8958	0,8229	0,4977

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

Endpunkt	Vorherige Gabe von Tixa/Cilga ^a	COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2 Infektion ^a	Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen	Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung	Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten	Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz	Hämatologische Malignität
SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen (bis Tag 181)	0,4215	0,4189	0,9814	0,4111	0,9526	0,8151	0,7903
SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,5079	0,2695	0,5756	0,2698	0,8971	0,8184	0,5589
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 , bis Tag 181)	0,7576	0,5715	0,7129	0,3523	0,8791	0,8205	0,6535
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 , gesamter Beobachtungszeitraum)	0,9641	0,3945	0,3970	0,2319	0,9475	0,4903	0,4704
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) unter Ausschluss von Folgekomplikationen (bis Tag 181)	0,5271	0,6949	0,9289	0,3736	0,9270	0,7932	0,8335
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) unter Ausschluss von Folgekomplikationen (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,8437	0,5079	0,6135	0,2381	0,9665	0,4804	0,5710
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, die zum Tod führen (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, die zum Tod führen (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI							
UESI (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

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

Endpunkt	Vorherige Gabe von Tixa/Cilga ^a	COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2 Infektion ^a	Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen	Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung	Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten	Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz	Hämatologische Malignität
Schwerwiegende UESI (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3 , bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3 , gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) - Kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

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

Endpunkt	Vorherige Gabe von Tixa/Cilga ^a	COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2 Infektion ^a	Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen	Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung	Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten	Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz	Hämatologische Malignität
UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwerwiegende UESI - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (bis Tag 181)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) - Anaphylaxie und andere schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen + Immunkomplexkrankheit (gesamter Beobachtungszeitraum)	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE nach SOC und PT							
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung (bis Tag 181)	0,9995	0,7338	0,3309	0,1247	0,7019	0,8152	0,8040

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

Endpunkt	Vorherige Gabe von Tixa/Cilga ^a	COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2 Infektion ^a	Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen	Maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung	Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten	Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz	Hämatologische Malignität
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Ermüdung (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,8427	0,5704	0,2974	0,1433	0,8365	0,7479	0,6277
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Dyspnoe (bis Tag 181)	0,1802	0,6546	0,6511	0,9305	0,6610	n.b. ^c	0,3939
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Nasenverstopfung (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,4403	0,9140	0,0699	n.b. ^c	0,4365	0,5580	0,5350
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Schmerzen im Oropharynx (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,1733	0,7864	0,2092	n.b. ^c	0,2870	0,8094	0,4095
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 (bis Tag 181)	0,8861	0,0810	0,1651	0,3012	0,3267	0,8267	0,2513
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 (gesamter Beobachtungszeitraum)	0,8525	0,1291	0,2695	0,1652	0,2816	0,8696	0,1833
<p>a: Innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung b: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind. c: Interaktionstest konnte nicht berechnet werden, da in einer der Subgruppen keine Events beobachtet wurden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

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 SUPERNOVA bezüglich folgender Merkmale dargestellt:

- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Region (USA vs. Europa vs. andere)
- BMI (<30 kg/m² vs. ≥30 kg/m²)
- EKG (Normal vs. Abnormal)
- COVID-19-Impfung innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein)
- vorherige SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein)

- vorherige Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb der letzten zwölf Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein)
- COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2-Infektion (Ja vs. Nein)
- Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen (Ja vs. Nein)
- maligne solide Tumorerkrankungen unter aktiver Behandlung (Ja vs. Nein)
- Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten (Ja vs. Nein)
- moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz (Ja vs. Nein)
- hämatologische Malignität (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 unerwünschten Ereignissen 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.

4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT

Für den Endpunkt Mortalität ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.2 Symptomspezifische Wirksamkeit – RCT

Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse für Inzidenz von COVID-19 aus RCT mit dem zbAM (FPAS, VO-Population)

Endpunkt Studie	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b	Interaktions-p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19				
Bis Tag 91				
EKG				
Normal	12/328 (3,7)	36/332 (10,8)	0,32 [0,17; 0,62] 0,0006	0,0268
Abnormal	8/184 (4,3)	6/171 (3,5)	1,31 [0,45; 3,77] 0,6198	
<p>a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: Das RR, sowie der zugehörige p-Wert und der Interaktions-p-Wert basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz ohne Stratifizierungsfaktoren. OR und RD werden anhand der CMH-Methode ermittelt, die KI werden mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Für die Subgruppe EKG zeigte sich für den Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,0268$). In der Subgruppenkategorie Normal zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Sipavibart (RR [95%-KI], p-Wert: 0,32 [0,17; 0,62], 0,0006). Für die Subgruppenkategorie Abnormal zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, weiterhin sind die Ereignisraten zu gering, um eine valide Aussage für die Subgruppenkategorie ableiten zu können. Das statistisch signifikante Ergebnis der Subgruppenkategorie Normal ist mit dem Effekt auf Gesamtebene gleichgerichtet und im Ausmaß vergleichbar, somit wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Erstdosisanalyse (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b	Interaktions-p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19				
BMI				
<30 kg/m ²	29/348 (8,3)	61/368 (16,6)	0,50 [0,33; 0,76] 0,0012	0,0369
≥30 kg/m ²	23/198 (11,6)	16/151 (10,6)	1,10 [0,60; 2,00] 0,7647	
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Für die Subgruppe BMI zeigte sich für die SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 in der Erstdosisanalyse eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,0369$): In der Subgruppenkategorie <30 kg/m² zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (RR [95%-KI], p-Wert: 0,50 [0,33; 0,76], 0,0012). Der Unterschied in der Subgruppenkategorie ≥30kg/m² ist nicht statistisch signifikant. Da zudem das statistisch signifikante Ergebnis der Subgruppenkategorie <30 kg/m² mit dem Effekt auf Gesamtebene gleichgerichtet ist, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM – Gesamter Beobachtungszeitraum (Safety Analysis Set, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart	Kontrolle ^a	Behandlungseffekt ^b	Interaktions-p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19				
BMI				
<30 kg/m ²	33/348 (9,5)	63/368 (17,1)	0,55 [0,37; 0,82] 0,0034	0,0499
≥30 kg/m ²	26/198 (13,1)	18/151 (11,9)	1,10 [0,63; 1,93] 0,7360	
a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Für die Subgruppe BMI zeigte sich für die SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19 über den gesamten Beobachtungszeitraum eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,0499$): In der Subgruppenkategorie $<30 \text{ kg/m}^2$ zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (RR [95%-KI], p-Wert: 0,55 [0,37; 0,82], 0,0034). Der Unterschied in der Subgruppenkategorie $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ist nicht statistisch signifikant. Das statistisch signifikante Ergebnis der Subgruppenkategorie $<30 \text{ kg/m}^2$ zeigt einen gleichgerichteten, vergleichbaren Effekt zu der Analyse auf Gesamtebene, daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Insgesamt zeigen sich für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Sicherheit über alle Subgruppen hinweg keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

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
SUPERNOVA (NCT05648110)	Studienbericht: (24) Registereinträge: (18-21) Publikation: nicht zutreffend
NOVELLA (NCT06057064) ^a	Studienbericht: (25) Registereinträge: (22, 23) Publikation: nicht zutreffend
a: Die Ergebnisse der Studie NOVELLA werden ergänzend im Anhang 4-G dargestellt.	

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 4-50: 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 4-51: 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 4-52: 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 4-53: 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 4-54: 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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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.

4.3.2.3.2 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.

Mittels der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnten die Studien **SUPERNOVA** und **NOVELLA** identifiziert werden. Die Studie SUPERNOVA dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in dem vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT. Die Studie NOVELLA wird ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-G).

Die Studie SUPERNOVA ist eine laufende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-3-Studie an 197 Zentren mit insgesamt 3.349 randomisierten Patient:innen und einer Beobachtungsdauer von bis zu 15 Monaten. Die Teilnehmer:innen der Studie waren Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind. Die Patient:innen wurden in der Studie SUPERNOVA im Verhältnis 1:1 randomisiert. Abgeleitet vom Studiendesign und den Informationen zur Durchführung weist die Studie SUPERNOVA die Evidenzstufe 1b auf.

Für die Nutzenbewertung wird die Population herangezogen, die entsprechend der COVID-19-Vorsorgeverordnung Anspruch auf eine Präexpositionsprophylaxe hat bzw. die Kriterien der STIKO für eine Empfehlung zu einer Präexpositionsprophylaxe der COVID-19 erfüllt. Gemäß STIKO hat diese Population eine erwartbare oder nachgewiesene starke Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung:

- nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution
- unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist
- unter CAR-T-Zell-Therapie
- unter starker Immunsuppression, z. B. nach Transplantation eines soliden Organs oder unter laufender Chemotherapie
- mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen

Diese Population stellt die von der GKV erstattungsfähige und damit nutzenbewertungsrelevante Population dar und wird im Folgenden mit VO-Population bezeichnet.

In die Studie SUPERNOVA wurden wenige Patient:innen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht eingeschlossen, die Zulassung im Anwendungsgebiet ist für Patient:innen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg erfolgt. Bei Anwendung des empfohlenen Dosierungsschemas ist bei Sipavibart eine Serumexposition zu erwarten, wie sie bei Erwachsenen eines ähnlichen Gewichts beobachtet wird. Da davon ausgegangen werden kann, dass sich weder der Wirkmechanismus noch die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Sipavibart zwischen Erwachsenen und Jugendlichen unterscheiden, kann die vorliegende Evidenz zu erwachsenen Patient:innen aus der Studie SUPERNOVA auf Patient:innen ab 12 Jahren und mit mindestens 40 kg Körpergewicht übertragen werden.

Verzerrungspotenzial/Validität der Endpunkte

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

Sowohl die Patient:innen als auch die Prüfarzt:innen waren in den Studien 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.

Die Bewertung der Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“. Nach einem globalen Amendment des klinischen Studienprotokolls der Studie SUPERNOVA (V7.0, 4. Juni 2023) wurde eine Anpassung bezüglich der Studienmedikation im Kontroll-Arm dieser Studie vorgenommen und Placebo als Komparator anstatt der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab festgelegt. Von einer adäquaten Umsetzung der zVT ist dabei für alle Patient:innen der VO-Population auszugehen, da die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab bereits seit Einschluss der ersten Patient:innen in die Studie SUPERNOVA (05. April 2023) keine ausreichende in vitro Neutralisationsaktivität gegenüber den zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten mehr aufwies und entsprechende klinische Daten, die auf eine klinische Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab hinweisen, liegen nicht vor. Zudem besitzt Tixagevimab/Cilgavimab ein gutes Sicherheitsprofil. Die zeitweise Gabe der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Kontroll-Arm führt daher zu keiner Verzerrung der Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung. Allenfalls würden im Falle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitsendpunkte zuungunsten von Sipavibart beeinflusst werden. Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. In den Studienunterlagen konnten darüber hinaus keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.2). 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

insgesamt als hoch einzuschätzen. Die Studienergebnisse können aufgrund der auf die Studienpopulation angewandten Kriterien der STIKO-Empfehlungen zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe 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 7.0 (6). 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.

Insgesamt erlauben die dargestellten Ergebnisse der Studie SUPERNOVA, die der Evidenzstufe 1b entspricht, auf Basis der validen Endpunkte einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Sipavibart. Die Studie NOVELLA wird, aufgrund der geringen Patientenzahlen und der wenigen Ereignisse bei den für die Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkten nicht für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen, sondern nur ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Aufgrund der hohen Qualität der Studie SUPERNOVA, 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.

Das Coronavirus SARS-CoV-2, das innerhalb der Familie der Coronaviren dem Genus Betacoronavirus zuzuordnen ist (30, 31), trat im Jahr 2019 erstmalig auf und zirkuliert seit Ende 2019 weltweit. Ab Beginn der pandemischen Lage wurden der WHO bis heute (Stand: 20. November 2024) mehr als 776 Millionen bestätigte Fälle von SARS-CoV-2-Infektionen, darunter über sieben Millionen Todesfälle, gemeldet (32). Allein für Deutschland geht das Robert-Koch-Institut (RKI) derzeit von mehr als 38,9 Millionen bestätigten Infektionen insgesamt (Stand: 24. Oktober 2024) (33) und 185.311 mit SARS-CoV-2 assoziierten Todesfällen aus (Stand: 21. November 2024) (34). Dabei zeigte sich, dass es trotz des breiten Einsatzes von Impfstoffen nach wie vor zu einer relevanten Anzahl an Todesfällen im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion kommt und einzelne Patient:innengruppen als besonders schützenswert betrachtet werden müssen.

Das Spektrum der durch SARS-CoV-2 verursachten Krankheiten beim Menschen ist umfangreich und reicht von leichten Erkältungskrankheiten bis hin zu mitunter schwer verlaufenden Pneumonien, schweren Beeinträchtigungen der Atemwegsfunktion, Multiorganversagen und der Ausbildung eines systemischen, inflammatorischen Response-Syndroms (35-37). Dabei kann die Dauer, die Ausprägung und das Auftreten sehr unterschiedlich sein und ist stark von den auftretenden Varianten abhängig. Neben den bekannten Beschwerden, die anderen akuten Atemwegserkrankungen ähneln, können neue SARS-CoV-2-Varianten zudem neue Symptome verursachen, wie beispielsweise Appetitlosigkeit, Hautausschläge, Verwirrtheit, Desorientierung oder Konzentrationsschwierigkeiten oder auch Menstruationsstörungen.

Zu den wichtigsten Zielen von Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen gehören eine möglichst weitgehende Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe und der damit potenziell einhergehenden Todesfälle sowie die Vermeidung von Langzeitfolgen, die auch nach milden Verläufen auftreten können. Insbesondere Patient:innen mit Immundefizienz, für die durch aktive Immunisierung kein oder kein ausreichender Schutz gegenüber COVID-19 erreicht werden kann, haben weiterhin ein hohes Risiko einen schweren Verlauf der COVID-19 zu erleiden oder daran zu versterben. Hinzu kommt, dass aufgrund der allgemein reduzierten Aufmerksamkeit beim Schutz vor einer Übertragung und dem hohen Anteil asymptomatisch Infizierter gerade für individuelle Risikopatient:innen mitunter schwerer zu kontrollieren ist, als in den Jahren der pandemischen Lage. Für Patient:innen mit ausgeprägter Immundefizienz besteht daher nach wie vor das hohe von SARS-CoV-2 ausgehende Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu erleiden oder an der Infektion zu versterben.

Die nutzenbewertungsrelevante VO-Population des vorliegenden Dossiers stellt eine besonders schützenswerte Patient:innengruppe dar. Diese Patient:innen können aufgrund einer starken Einschränkung des Immunsystems keinen oder keinen ausreichenden Immunschutz gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion aufbauen (3). Relativ zur immungesunden Bevölkerung zeigt sich dieses hohe Risiko in deutlich erhöhten SARS-CoV-2 bedingten Hospitalisierungsraten und/oder erhöhter Sterblichkeit (10-13, 16, 38). Für Patient:innen mit stark eingeschränktem Immunsystem muss daher insgesamt festgehalten werden, dass eine aktive Immunisierung gemäß den Vorgaben der STIKO alleine keine ausreichende prophylaktische Maßnahme darstellt, entsprechend wirksame Optionen zur Präexpositionsprophylaxe in Form passiver Immunisierung jedoch derzeit nicht verfügbar sind. Für diese ohnehin schon schwer kranken Patient:innen besteht ein großer prophylaktischer Bedarf über eine Schutzimpfung hinaus, um einer COVID-19 und einem schweren COVID19-Verlauf präventiv entgegenwirken zu können.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Im Rahmen der Recherchen für das vorliegende Dossier wurden die Studien SUPERNOVA und NOVELLA identifiziert. Die Studie SUPERNOVA dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT. Die Studie NOVELLA wird ausschließlich ergänzend (Anhang 4-G) dargestellt.

Die Studienmedikation umfasste in beiden Studien 300 mg Sipavibart oder Placebo bzw. die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (600 mg, nur SUPERNOVA). Die Patient:innen wurden mit einer zulassungskonformen Dosis Sipavibart behandelt und die Studien ermöglichen einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Für die Nutzenbewertung wird jeweils die Population herangezogen, die entsprechend der COVID-19-Vorsorgeverordnung Anspruch auf eine Präexpositionsprophylaxe hat bzw. die Kriterien der STIKO für eine Empfehlung zu einer Präexpositionsprophylaxe der COVID-19 erfüllt. Gemäß STIKO hat diese Population eine erwartbare oder nachgewiesene starke Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung. Diese Population stellt die von der GKV erstattungsfähige und damit nutzenbewertungsrelevante Population dar (VO-Population). Für diese Population wird der primäre Einsatz von Sipavibart im Versorgungsalltag erwartet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der Studie SUPERNOVA wird für die Auswertungen zur Wirksamkeit das FPAS dargestellt, welches alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation umfasst und Patient:innen mit positivem SARS-CoV-2-RT-PCR zu Studienbeginn ausschließt. Alle Patienten des FPAS der VO-Population erhielten die Studienmedikation zu der sie randomisiert wurden, sodass für die Auswertungen zur Sicherheit das FPAS auch dem Safety Analysis Set entspricht. Das FPAS umfasst für die Studie SUPERNOVA 548 Patient:innen im Sipavibart-Arm und 525 Patient:innen im Kontroll-Arm.

Die VO-Population der Studie SUPERNOVA entspricht auch in ihren demografischen Baseline-Charakteristika der Population der Patient:innen in Deutschland, für die aus

medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Insgesamt sind die Ergebnisse der VO-Population der Studie SUPERNOVA daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, ist die Studie SUPERNOVA für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen geeignet, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis eingestuft werden kann. Die Studie NOVELLA wird, aufgrund der geringen Patientenzahlen und der wenigen Ereignisse bei den betrachteten Endpunkten, ergänzend dargestellt und wird für die Zusatznutzenbewertung als nicht geeignet erachtet (siehe Anhang 4-G).

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien SUPERNOVA und NOVELLA war aufgrund der populationsbedingten sowie statistischen Heterogenität zwischen den Studien nicht sinnvoll möglich (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Die vorgelegten Analysen der Studie SUPERNOVA zum Datenschnitt vom 29. März 2024 berichten die Ergebnisse zur Wirksamkeit zu Tag 91 und Tag 181 sowie die Ergebnisse zur Sicherheit zur Erstdosisanalyse sowie zum gesamten Beobachtungszeitraum. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wird für jeden Endpunkt mit statistisch signifikantem Ergebnis basierend auf dem FPAS der VO-Population der randomisierten, verblindeten Studie SUPERNOVA in Tabelle 4-61 zusammengefasst.

Tabelle 4-61: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie SUPERNOVA (FPAS, VO-Population)

Endpunkt	Sipavibart vs. Kontrolle ^a n (%) vs. n (%) Effektschätzer ^b [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
<i>Auftreten von COVID-19</i>		
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (Tag 91)	20/548 (3,6) vs. 44/525 (8,4) RR: 0,42 [0,25; 0,72]; p=0,0014	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (Tag 91)	HR: 0,42 [0,25; 0,72]; p=0,0015	
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 (Tag 181)	39/548 (7,1) vs. 58/525 (11,0) RR: 0,62 [0,41; 0,93]; p=0,0197	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 (Tag 181)	HR: 0,62 [0,41; 0,93]; p=0,0204	

Endpunkt	Sipavibart vs. Kontrolle ^a n (%) vs. n (%) Effektschätzer ^b [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 91)	3/548 (0,5) vs. 20/525 (3,8) RR: 0,14 [0,04; 0,47]; p=0,0014	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 91)	HR: 0,14 [0,04; 0,47]; p=0,0015	
Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 181)	19/548 (3,5) vs. 27/525 (5,1) RR: 0,65 [0,36; 1,16]; p = 0,1418	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 181)	HR: 0,64 [0,36; 1,16]; p=0,1401	
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (Tag 91)	1/548 (0,2) vs. 1/525 (0,2) RR: 0,98 [0,07; 14,79]; p=0,9892	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 (Tag 181)	1/548 (0,2) vs. 1/525 (0,2) RR: 0,95 [0,06; 14,91]; p=0,9728	
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 91)	0/548 (0,0) vs. 0/525 (0,0) RR: n.b.	
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation (Tag 181)	0/548 (0,0) vs. 0/525 (0,0) RR: n.b.	
Anteil an Patient:innen mit entweder COVID-19-bezogener Hospitalisierung oder Tod (Tag 91)	2/548 (0,4) vs. 3/525 (0,6) RR: 0,65 [0,10; 4,01]; p=0,6413	
Anteil an Patient:innen mit entweder COVID-19-bezogener Hospitalisierung oder Tod (Tag 181)	3/548 (0,5) vs. 4/525 (0,8) RR: 0,71 [0,16; 3,21]; p=0,6520	
Sicherheit^c		
Zu den Gesamtraten von UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Tod führen (Mortalität) sowie bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI) lag in keiner der Kategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Tabelle 4-29 bis Tabelle 4-32)		Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Bei keinem der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI) lag ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Tabelle 4-29 bis Tabelle 4-32)		Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	Sipavibart vs. Kontrolle ^a n (%) vs. n (%) Effektschätzer ^b [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE nach SOC und PT^d		
Für UE nach SOC und PT lagen keine klinisch relevanten Behandlungsunterschiede vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36)		<i>Kein Zusatznutzen belegt</i>
Schwerwiegende und schwere UE nach SOC und PT^b		
Zu den SUE und schweren UE nach SOC und PT lag in keiner der Kategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Tabelle 4-37 bis Tabelle 4-40)		<i>Kein Zusatznutzen belegt</i>
<p>a: Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Placebo und/oder Tixagevimab/Cilgavimab. b: Das RR sowie der zugehörige p-Wert für die Wirksamkeitsanalysen basieren auf einer Poisson-Regression mit robuster Varianz. Das Modell enthält die logarithmierte Nachbeobachtungszeit als Offset sowie die geplante Behandlungsgruppe, COVID-19-Impfstatus, vorherige SARS-CoV-2-Infektion und Gebrauch der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab als Kovariaten. c: Die Sicherheit wurde sowohl zur Erstdosis als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum analysiert. Die Analysen zur Erstdosis (im Folgenden mit Erstdosisanalyse bezeichnet) berücksichtigen UE, die am oder nach dem Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation begannen, sich verschlimmerten oder schwerwiegend wurden und das bis einschließlich einen Tag vor Verabreichung der zweiten Dosis der Studienmedikation oder bis Tag 188, wenn keine zweite Dosis verabreicht wurde. Entsprechend berücksichtigt die Analyse über den gesamten Beobachtungszeitraum UE, die am oder nach dem ersten Tag der Studienmedikation begannen, sich verschlimmerten oder schwerwiegend wurden und zwar bis einschließlich des Endes der Studie oder des Datums des Datenschnitts. d: UE nach SOC und PT werden in dieser Übersicht nur dargestellt, wenn ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen aufgetreten ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Die Gesamtmortalität wird in der Studie SUPERNOVA definiert als Tod aufgrund jeglicher Ursache von Randomisierung bis Studienende. Zusätzlich wird in der Studie SUPERNOVA Tod aufgrund COVID-19 zu Tag 91, bzw. Tag 181 bei Patient:innen, die zu Studienbeginn einen negativen SARS-CoV-2-RT-PCR aufweisen, operationalisiert.

Im Rahmen des Endpunkts **Mortalität** zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Der individuelle Verlauf von COVID-19 ist von unterschiedlichen Faktoren, wie beispielsweise dem Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, der individuellen Immunität gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion, den kursierenden Virusvarianten und der allgemeinen Funktionalität des Immunsystems abhängig. Bei Fortschreiten der COVID-19-Erkrankung, kann sich ein schwerer Krankheitsverlauf mit schwerwiegender Symptomatik und einem hohen Risiko für Komplikationen entwickeln.

Patient:innen mit Immundefizienz, wie sie in der VO-Population eingeschlossen sind, bilden genau das Patientenkollektiv ab, innerhalb dessen es weiterhin in bedeutendem Maß zu Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 und Todesfällen kommt. Diese Patient:innen

profitieren nicht oder nur unzureichend von den mittlerweile verfügbaren Möglichkeiten zur aktiven Immunisierung oder zurückliegenden SARS-CoV-2-Infektionen.

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 von COVID-19 und damit 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 von COVID-19 und 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.

Das Verhindern einer symptomatischen COVID-19 ist vor diesem Hintergrund ein zentraler Faktor in der Bewertung des Nutzens von Sipavibart zur SARS-CoV-2-Präexpositionsprophylaxe und die Endpunkte zum Auftreten einer symptomatischen COVID-19 werden entsprechend der Kategorie schwerwiegend zugeordnet.

Anteil an Patient:innen mit einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung und Zeit bis zu einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung

Die Operationalisierung des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung** in der Studie SUPERNOVA setzt das Vorhandensein einer für COVID-19 typischen Symptomatik (Erfüllung der modifizierten WHO-Definition von einer symptomatischen COVID-19), einer negativen RT-PCR zu Studienbeginn und eines positiven Testergebnisses zu einem beliebigen Zeitpunkt bis Monat 12 zum Erreichen des Endpunkts voraus. Der Endpunkt **Zeit bis zu einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung** wird ergänzend dargestellt und ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung bis zum Auftreten einer symptomatischen COVID-19. Beide Endpunkte werden jeweils für sämtliche SARS-CoV-2-Varianten und Varianten ohne F456L-Mutation berichtet

Für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91** zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sipavibart gegenüber der zVT (RR [95% KI]: 0,42 [0,25; 0,72]; p=0,0014). So erkrankten 3,6% der Patient:innen im Sipavibart-Arm an COVID-19, während dies für 8,4% der Patient:innen im Kontroll-Arm der Fall war. Für den Endpunkt **Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91** zeigte sich im FPAS der VO-Population der Studie SUPERNOVA ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sipavibart gegenüber der zVT.

Für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sipavibart gegenüber der zVT (RR [95%-KI]: 0,62 [0,41; 0,93]; p=0,0197). Es erkrankten 7,1% der Patient:innen im Sipavibart-Arm gegenüber 11,0% der Patient:innen im Kontroll-Arm. Auch hier zeigt sich im Endpunkt **Zeit bis zur ersten Erkrankung mit einer symptomatischen COVID-19 bis Tag 181** ein statistisch signifikanter Vorteil für Sipavibart

gegenüber der zVT und zeigt damit konsistent den patientenrelevanten Vorteil durch die Präexpositionsprophylaxe.

In den Analysen der COVID-19-Erkrankungen aufgrund von SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation ergab sich für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sipavibart gegenüber der zVT (RR [95%-KI], p-Wert: 0,14 [0,04; 0,47], 0,0014). Betrachtet man den Endpunkt **Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sipavibart gegenüber der zVT.

Für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)** sowie für den Endpunkt **Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)** ergaben sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart bezüglich des Endpunkts zum **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91** stellen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Entsprechend zeigt sich der Nutzen einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart auch im Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)**. Die nachgewiesenen Vorteile zeigen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens auf. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Konsistent dazu zeigt sich dieser Nutzen von Sipavibart im Vergleich zur zVT auch im Endpunkt zum **Anteil an Patient:innen mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 181**. Hieraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Insgesamt zeigt Sipavibart damit im Vergleich zur zVT eine breite klinische Wirksamkeit gegen die SARS-CoV-2-Varianten während der Studiendurchführung. Die sehr gute Wirksamkeit von Sipavibart in der Vermeidung von COVID-19 bildet sich dabei auch in einem statistisch signifikanten Vorteil im **PT COVID-19 (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)** im Rahmen der Analysen zur Sicherheit ab (siehe Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36).

Die Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart bezüglich der Endpunkte **Zeit bis zur ersten Erkrankung mit symptomatischer COVID-19 bis Tag 91 und bis Tag 181** stellen ebenfalls eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Allerdings werden die Ergebnisse dieser Endpunkte bereits

überwiegend im Rahmen der Endpunkte zum Anteil an Patient:innen mit einer symptomatischen COVID-19 abgebildet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalyse erfolgt an dieser Stelle daher nur ergänzend.

Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung

Die Operationalisierung des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung** in der Studie SUPERNOVA setzt das Vorliegen einer für schwere COVID-19-Verläufe typischen Symptomatik (Lungenentzündung und/oder Hypoxämie und einem Score von mindestens 5 auf der klinischen Progressionsskala der WHO) zum Erreichen des Endpunkts voraus. Schwere COVID-19-Ereignisse werden ebenfalls getrennt nach sämtlichen Varianten und Varianten ohne F456L-Mutation berichtet. In beiden Behandlungsarmen trat jeweils nur ein Fall einer schweren COVID-19 auf, sodass für diesen Endpunkt entsprechend kein Unterschied gezeigt werden konnte.

Im Rahmen des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung** zeigt sich mit insgesamt sehr niedrigen Ereignisraten zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Sipavibart-Arm und dem Kontroll-Arm. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Hospitalisierung

Die Hospitalisierung wird im Rahmen der symptomspezifischen Wirksamkeit innerhalb eines kombinierten Endpunkts dargestellt. Der kombinierte Endpunkt wird erreicht, wenn der Patient/die Patientin aufgrund einer COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden muss oder der Tod aufgrund COVID-19 eintritt. Zudem erfolgt die Betrachtung der beiden Einzelkomponenten des Endpunkts, um eine geeignete Interpretation des kombinierten Endpunkts zu gewährleisten. Analog zu den wenigen schweren Ereignissen von COVID-19-Erkrankungen traten auch in diesem Endpunkt nur sehr wenige Ereignisse auf, sodass sich im Rahmen des kombinierten Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit entweder COVID-19-bezogener Hospitalisierung oder Tod** zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.

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 die nutzenbewertungsrelevante VO-Population der Studie SUPERNOVA nur Patient:innen mit schweren Vorerkrankungen und Therapien umfasst, die zu einer starken Beeinträchtigung des Immunsystems führen. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgt dabei nach internationalen Standards (Good Clinical Practice, ICH E6) (17).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Für die Endpunkte zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (**Gesamtraten unerwünschte Ereignisse, Gesamtrate SUE, Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse und Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen [Mortalität]**) sowie bei **Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI)** lag weder zur Erstdosisanalyse noch für den gesamten Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor. Somit zeigten sich keine Vor- oder Nachteile unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart und es wird **kein Zusatznutzen abgeleitet**.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Grundsätzlich erfolgt eine Darstellung unerwünschter Ereignisse, SUE sowie schwerer unerwünschter Ereignisse 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.

Für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich keine relevanten Unterschiede unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart und es wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Endpunkte **SUE** und **schwere unerwünschte Ereignisse** nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit zeigten sich keine Vor- oder Nachteile unter einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart und es wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

In der Nutzendimension **Sicherheit** zeigen sich für das FPAS der VO-Population der Studie SUPERNOVA nur wenige, klinisch nicht-relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau zeigen sich somit in der Studie SUPERNOVA im FPAS der VO-Population für die Nutzendimension **Sicherheit** keine patientenrelevanten Unterschiede.

Subgruppenanalysen

Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale ergaben sich für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Sicherheit keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. Darüber hinaus liegt für keinen der beobachteten Subgruppeneffekte eine biologische Rationale vor.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Sipavibart ist die einzige auf dem deutschen Markt verfügbare medikamentöse Präexpositionsprophylaxe von COVID-19, die eine nachweisliche klinische Wirksamkeit gegenüber SARS-CoV-2-Varianten mit und ohne F456L-Mutation im Studienzeitraum zeigt. Sipavibart zeigt eine klinische Wirksamkeit gegenüber allen Virusvarianten im Beobachtungszeitraum der Studie für sechs Monate. Die nutzenbewertungsrelevante VO-Population umfasst Patient:innen im Anwendungsgebiet, für die aufgrund schwerwiegender Grunderkrankungen und/oder Therapien kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann. Wie im Rahmen mehrerer Untersuchungen dargelegt, sind diese Patient:innen ohne eine medikamentöse Präexpositionsprophylaxe einem besonders hohen Risiko für einen schweren und damit potenziell auch tödlichen Verlauf der COVID-19 ausgesetzt (10-13, 16, 38). In dieser Population kommt es weiterhin in bedeutendem Maß zu Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 und Todesfällen. Das Verhindern einer symptomatischen COVID-19 ist daher einer der wichtigsten Faktoren in der Bewertung des Nutzens von Sipavibart zur SARS-CoV-2-Präexpositionsprophylaxe.

Für die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie SUPERNOVA zeigen sich im FPAS der VO-Population ausschließlich patientenrelevante Vorteile einer Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart. Die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart senkt das Risiko der Patient:innen der besonders vulnerablen VO-Population für das Auftreten einer symptomatischen COVID-19 über einen Zeitraum von 91 Tagen sowie von 181 Tagen deutlich. Diese Patient:innen sind in der Folge deutlich seltener dem Risiko eines schweren Verlaufs ausgesetzt. Dabei zeigte sich, dass Sipavibart eine breite klinische Wirksamkeit bezüglich der COVID-19 auslösenden SARS-CoV-2-Varianten aufweist.

Zusätzlich zeigt Sipavibart ein gutes Sicherheitsprofil und weist keine Arzneimittelinteraktion auf.

Insgesamt zeigte die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart für das FPAS der VO-Population der Studie SUPERNOVA eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT. Daraus resultiert in der VO-Population für die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart 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 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind und den Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung entsprechen ^a	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Die nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation umfasst Patient:innen im Anwendungsgebiet, die den Kriterien der Verordnung zum Anspruch auf zusätzliche Schutzimpfung und auf Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 (COVID-19-Vorsorgeverordnung) entsprechen. Die Kriterien der COVID-19-Vorsorgeverordnung erfüllen Patient:innen, für die aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann (2). Diese entsprechen den Kriterien der STIKO zur Empfehlung einer Präexpositionsprophylaxe von COVID-19.</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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

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

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

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

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

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

- 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. AstraZeneca AB. Fachinformation: KAVIGALE 300 mg Injektions-/Infusionslösung. Stand: Januar. 2025.
2. 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: 20.11.2024]
3. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 23.02.2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-269. AZD3152 zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung. 2024.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Stand: 18. November. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 10.12.2024]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 (vom 19.09.2023). 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 10.12.2024]

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsames Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024 (in Kraft getreten am 19. November 2024). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3651/VerfO_2024-07-18_iK_2024-11-19.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
8. World Health Organization (WHO). WHO COVID-19: Case Definitions (Stand: 22. Juli 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360579/WHO-2019-nCoV-Surveillance-Case-Definition-2022.1-eng.pdf?sequence=1>. [Zugriff am: 11.12.2024]
9. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):e192-e7.
10. Häckl D, Pignot M, Dang PL, Lauenroth V, Jah F, Wendtner CM. [Clinical courses and costs for hospitalizations of potentially immunocompromised COVID-19 patients in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2024;149(7):e38-e46. Klinische Verläufe und Kosten für Hospitalisierungen von COVID-19-Patienten mit potenziell eingeschränktem Immunsystem in Deutschland.
11. Deng G, Zhou Q, Meng Y, Sun H, Du S, Liu Y, et al. Risk and outcomes of breakthrough COVID-19 infections in vaccinated immunocompromised patients: A meta-analysis. *MedComm (2020).* 2023;4(3):e307.
12. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(11):1652-7.
13. Evans RA, Dube S, Lu Y, Yates M, Arnetorp S, Barnes E, et al. Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: insights from the observational population-based INFORM study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;35:100747.
14. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):853-62.
15. Bhaskaran K, Rentsch CT, Hickman G, Hulme WJ, Schultze A, Curtis HJ, et al. Overall and cause-specific hospitalisation and death after COVID-19 hospitalisation in England: A cohort study using linked primary care, secondary care, and death registration data in the OpenSAFELY platform. *PLoS Medicine.* 2022;19(1):e1003871.
16. Nachtigall I, Kwast S, Hohenstein S, König S, Dang PL, Leiner J, et al. Retrospective, Observational Analysis on the Impact of SARS-CoV-2 Variant Omicron in Hospitalized Immunocompromised Patients in a German Hospital Network—The VISAGE Study. *Vaccines.* 2024;12(6):634.
17. 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]
18. ClinicalTrials.gov. NCT05648110 - Titel: Study Understanding Pre-Exposure pRophylaxis of NOVel Antibodies (SUPERNOVA) Sub-study: Study Understanding Pre-Exposure pRophylaxis of NOVel Antibodies (SUPERNOVA) Sub-study (SUPERNOVA). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05648110>. [Zugriff am: 17.12.2024]

19. EUCTR. 2022-002378-95 - Titel: A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment. 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002378-95>. [Zugriff am: 16.12.2024]
20. ICTRP. EUCTR2022-002378-95-BE - Titel: A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment - SUPERNOVA. 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002378-95-BE>. [Zugriff am: 17.12.2024]
21. ICTRP. CTIS2024-512554-15-00 - Titel: A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment - D7000C00001. 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512554-15-00>. [Zugriff am: 17.12.2024]
22. ClinicalTrials.gov. NCT06057064 - Titel: Study Will Assess the Safety, Neutralizing Activity and Efficacy of AZD3152 in Adults With Conditions Increasing Risk of Inadequate Protective Immune Response After Vaccination and Thus Are at High Risk of Developing Severe COVID-19 (NOVELLA). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06057064>. [Zugriff am: 17.12.2024]
23. ICTRP. NCT06057064 - Titel: A Phase II Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Neutralizing Activity and Efficacy of AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants Having an Increased Risk for Inadequate Response to Active Immunization (NOVELLA). 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06057064>. [Zugriff am: 17.12.2024]
24. AstraZeneca AB. A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment. 2024.
25. AstraZeneca AB. A Phase II Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Neutralizing Activity and Efficacy of AZD3152 for Preexposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants having an Increased Risk for Inadequate Response to Active Immunization (NOVELLA). 2024.
26. Robert-Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Stand: 06. April 2023 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2023-04-06.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.11.2024]
27. Wright D. SARS-CoV-2 Update 3/24/23. 2023. Verfügbar unter: <https://davidcwrightmd.com/2023/03/>. [Zugriff am: 20.11.2024]
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre). 2023. Verfügbar

- unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9933/2023-11-02_AM-RL-XII_Tixagevimab-Cilgavimab_D-944_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.11.2024]
29. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG2). Studienbericht: Ermittlung der Anzahl an gesetzlich versicherten Patienten mit erhöhtem Risiko für ein inadäquates Ansprechen auf COVID-19-Impfungen in Deutschland (Daten von 2022) 2024.
 30. 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.
 31. 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.
 32. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (Stand: 03. November 2024). 2024. Verfügbar unter: <https://covid19.who.int/>. [Zugriff am: 20.11.2024]
 33. Robert-Koch-Institut. 7-Tage-Inzidenz der COVID-19-Fälle in Deutschland, Stand: 24. Oktober 2024 2024. Verfügbar unter: https://robert-koch-institut.github.io/COVID-19_7-Tage-Inzidenz_in_Deutschland/. [Zugriff am: 24.10.2024]
 34. Bundesministerium für Gesundheit. Infektionsradar - COVID-19 Todesfälle im Zeitverlauf (Stand: 21.11.2024). 2024. Verfügbar unter: <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/covid/todesfaelle>. [Zugriff am: 21.11.2024]
 35. Chen RE, Zhang X, Case JB, Winkler ES, Liu Y, VanBlargan LA, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med.* 2021;27(4):717-26.
 36. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1):14.
 37. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: STIKO: 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 28. Oktober 2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/43_21.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.09.2022]
 38. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccine effectiveness updates. 2023. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-04-19/05-COVID-Link-Gelles-508.pdf>. [Zugriff am: 07.05.2024]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase [emczd]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	1947 to 2024 December 13	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(AZD3152 or AZD-3152 or AZD 3152).mp.	10
2	Sipavibart.mp.	7
3	Kavigale.mp.	0
4	1 or 2 or 3	11

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to December 13, 2024 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	1946 to December 13, 2024;	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(AZD3152 or AZD-3152 or AZD 3152).mp.	6
2	Sipavibart.mp	2
3	Kavigale.mp	0
4	1 or 2 or 3	6

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2024 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to December 11, 2024 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	November 2024; 2005 to December 11, 2024; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;	
Suchfilter	Keine Suchfilter	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(AZD3152 or AZD-3152 or AZD 3152).mp.	5
2	Sipavibart.mp	0
3	Kavigale.mp	0
4	1 or 2 or 3	5

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	16.12.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	
	Other terms	AZD3152 OR AZD-3152 OR AZD 3152 OR Sipavibart OR Kavigale
Treffer	4	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.12.2024
Suchstrategie	AZD3152 OR AZD-3152 OR AZD 3152 OR Sipavibart OR Kavigale
Treffer	23

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	16.12.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	AZD3152 OR AZD-3152 OR AZD 3152 OR Sipavibart OR Kavigale
Treffer	5

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

Nicht zutreffend.

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	4	2 (Nr. 1 – 2)	2
EU-CTR	23	22 (Nr. 3 – 24)	1
ICTRP	5	2 (Nr. 25 – 26)	3
Summe	32	26	6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT05872958	A Phase I, Randomized, Safety and Pharmacokinetics Study of AZD3152 in Healthy Adults (Little DIPPER). ClinicalTrials.gov. 5-19. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05872958	A1 andere Population
2.	NCT05932641	A Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AZD3152 in Healthy Japanese Adults. ClinicalTrials.gov. 7-31. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05932641	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
3.	2004-000304-41	A MULTICENTRE, 1:1 RANDOMISED, DOUBLE BLIND, TWO ARM PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE AND COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF MODIFIED RELEASE TACROLIMUS FK506E (MR4) VERSUS TACROLIMUS FK506 IN COMBINATION WITH MMF (CELLCEPT®) AND STEROIDS IN PATIENTS UNDERGOING KIDNEY TRANSPLANTATION. EU-CTR. 2004. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-000304-41	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-001346-41	A1 andere Population
5.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-003698-42	A1 andere Population
6.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-015970-36	A1 andere Population
7.	2011-003718-18	Proof-of-concept study of AZD 4547 in patients with FGFR1 or FGFR2 amplified tumours. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-003718-18	A1 andere Population
8.	2012-001266-15	COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBINATION with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection.. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001266-15	A2 andere Intervention
9.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001652-36	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
10.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002403-34	A2 andere Intervention
11.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001858-41	A2 andere Intervention
12.	2014-005074-11	The Role of GABAb 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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005074-11	A2 andere Intervention
13.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002811-13	A2 andere Intervention
14.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005555-27	A2 andere Intervention
15.	2017-001987-39	An open label, multi-center roll-over study to assess long-term safety in patients who are ongoing or have completed a prior global Novartis or GSK sponsored Tafinlar (dabrafenib) and/or Mekinist (trametinib) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001987-39	A2 andere Intervention
16.	2018-000610-38	A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 16.12.2024].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000610-38	
17.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002687-65	A2 andere Intervention
18.	2018-003832-57	DOLAF- An international multicenter phase I/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. 2019. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003832-57	A2 andere Intervention
19.	2018-004459-19	An open label, multi-center roll-over study to assess long-term effect in pediatric patients treated with Tafinlar (dabrafenib) and/or Mekinist (trametinib). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004459-19	A2 andere Intervention
20.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002474-30	A2 andere Intervention
21.	2019-003324-20	Saracatinib trial TO Prevent FOP. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003324-20	A2 andere Intervention
22.	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 1st/2nd generation EGFR-TKI or osimertinib therapy and whose tumors are T790M mutation negative and harbor MET amplification (GEOMETRY-E). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003677-21	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23.	2021-002927-39	Preventive strategies against SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients Intervention A – vaccination Intervention B – monoclonal antibodies. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002927-39	A2 andere Intervention
24.	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: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006960-26	A2 andere Intervention
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
25.	NCT05872958	A Phase I, Randomized, Safety and Pharmacokinetics Study of AZD3152 in Healthy Adults (Little DIPPER). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05872958	A1 andere Population
26.	NCT05932641	A Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AZD3152 in Healthy Japanese Adults. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 16.12.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05932641	A1 andere Population

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 4-63 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 4-63 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUPERNOVA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie SUPERNOVA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase-1/3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sipavibart in der Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 untersucht.</p> <p>Das primäre Zielkriterium ist die Bestimmung, ob Sipavibart gegenüber Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab hinsichtlich der Prävention von symptomatischer COVID-19 überlegen ist.</p> <p>Nullhypothese H₀:</p> $\frac{\lambda_{AZD3152}}{\lambda_{Komparator}} \geq 1,0$ <p>Alternativhypothese: H₁:</p> $\frac{\lambda_{AZD3152}}{\lambda_{Komparator}} < 1,0$
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie besteht aus 2 Kohorten: Eine Sentinel-Sicherheitskohorte (Phase 1: AZD5156 [Wirkstoffkombination Cilgavimab/Sipavibart] vs. Placebo) und einer Hauptkohorte (Phase 3: Sipavibart vs. Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo).</p> <p>Patient:innen in der Hauptkohorte werden in einem Verhältnis 1:1 zu Sipavibart oder Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab randomisiert.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Studienprotokoll Versionen 1.0 bis 5.0 (Version 2.0 bis Version 5.0 entsprechen Amendment 1 [02. Dezember 2022] bis Amendment 4 [07. Februar 2023]) traten in Kraft vor Einschluss des ersten Patienten in die Hauptkohorte am 31. März 2023.</p> <p>Studienprotokoll Version 6.0, Amendment 5 (24. Mai 2023)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Das sekundäre Zielkriterium mit dem sekundären Endpunkt zur Wirksamkeit wird zum primären Endpunkt erhoben. Der vorherige primäre Endpunkt zum Immunobridging (Ansprechen anhand neutralisierender Antikörper gegenüber der Alpha Variante des SARS-CoV-2) wird gesondert in einer offenen Substudie untersucht. Die Anpassung erfolgte in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden zur Bestimmung der Wirksamkeit von Sipavibart. – Aufnahme eines zusätzlichen explorativen Endpunkts/ Zielkriteriums zur Charakterisierung der vorhergesagten, neutralisierenden Antikörper gegen SARS-CoV-2-Varianten im Serum. Aufgrund der Streichung des primären Immunobridging-Endpunkts wurde die Bestimmung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>neutralisierenden Antikörpertiters pro Behandlungsarm aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mindestgewicht von 40 kg als Einschlusskriterium hinzugefügt, um ein sicheres Körpergewicht für den Erhalt der Studienmedikation zu gewährleisten. <p>Studienprotokoll Version 7.0, Amendment 6 (14. Juni 2023)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wechsel der Studienmedikation im Kontroll-Arm von der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zu Placebo auf Rückmeldung der Zulassungsbehörden. – HIV-Infektion als Ausschlusskriterium wurde gestrichen und das Einschlusskriterium „Fortgeschrittene oder unbehandelte HIV-Infektion“ aufgenommen. Aufgrund der Streichung des Immunobridging-Endpunkts und der dadurch lediglich deskriptiven Analyse zu SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörpern konnten Patienten mit fortgeschrittener oder unbehandelter HIV-Infektion eingeschlossen werden. – Hinzunahme von Details zur Wirksamkeitsanalyse in Bezug auf verabreichte Studienmedikation im Kontroll-Arm. Durch den Wechsel der Studienmedikation im Kontroll-Arm von der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab zu Placebo hat ein Teil der Patient:innen Tixagevimab/Cilgavimab erhalten, andere Patient:innen Placebo. <p>Studienprotokoll Version 8.0, Amendment 7 (21. Dezember 2023)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Erweiterung des primären Endpunkts zu zwei ko-primären Endpunkten. Zur Ermittlung der Wirksamkeit von Sipavibart bezüglich SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation gegen die Sipavibart mutmaßlich wirksam ist. – Anpassung der statistischen Test-Methodik für die ko-primären Endpunkte durch die Überprüfung von zwei getrennten Nullhypothesen anhand des Step-Down-Verfahrens von Holm
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien (Hauptkohorte):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 12 Jahre 2. Unterschriebene Einverständniserklärung 3. Negativer Antigen-Schnelltest vor der Dosierung zur ersten Visite 4. ≥ 40 kg 5. Patient:innen müssen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • ein solider Tumor und eine aktive immunsuppressive Behandlung • ein hämatologisches Malignom • Transplantationspatient:innen müssen mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ innerhalb der letzten 2 Jahren eine solide Organtransplantation erhalten und/oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ innerhalb der letzten 2 Jahre eine hämatopoetische Stammzelltransplantation und/oder ○ chronische Graft-versus-Host-Krankheit ○ Patient:innen, die vor mehr als 2 Jahren vor Visite 1 eine Transplantation eines soliden Organs oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben, können auf der Grundlage des Einschlusskriteriums für eine immunsuppressive Behandlung ebenfalls zugelassen werden. <ul style="list-style-type: none"> • aktive Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten • erhaltene chimäre Antigenrezeptor-T-Zelltherapie • Erhalt von B-Zell-depletierenden Therapien innerhalb des letzten Jahres • Mittelschwere oder schwere primäre oder sekundäre Immundefizienz • fortgeschrittene oder unbehandelte HIV-Infektion <p>6. Medizinisch stabil definiert als Krankheit, die keine wesentliche Änderung der Erhaltungstherapie oder einen Krankenhausaufenthalt wegen einer Verschlimmerung der Krankheit oder eines kürzlichen kardiovaskulären Ereignisses erfordert.</p> <p>7. Fähigkeit, alle Studienanforderungen/Verfahren zu verstehen und einzuhalten</p> <p><u>Ausschlusskriterien (Hauptkohorte):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frauen, die schwanger sind, stillen oder gebärfähig sind und nicht mindestens vier Wochen vor der Verabreichung der Studienintervention und bis mindestens sechs Monate nach der Verabreichung der Studienintervention eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden oder abstinente sind. 2. Bekannte Allergie oder Reaktion auf einen Bestandteil der Studienmedikation 3. Frühere Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktion oder schwere unerwünschte Reaktion nach Verabreichung eines mAb 4. Akute oder fiebrige Infektion $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) 5. Blutentnahme von mehr als insgesamt 450 mL aus einem beliebigen Grund innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Visite 6. Klinisch signifikante Blutungsstörung oder eine Vorgeschichte mit signifikanten Blutungen oder Blutergüssen nach i.m. Injektionen oder Venenpunktion 7. Erhalt von i.v. oder s.c. Immunglobulin innerhalb der letzten sechs Monate vor Visite 1 oder voraussichtlicher Erhalt von i.v. und s.c. Immunglobulin sechs Monate nach Verabreichung der Studienintervention

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Erhalt einer rekonvaleszenten COVID-19-Plasmabehandlung innerhalb der letzten sechs Monate vor Visite 1</p> <p>9. Vorheriger Erhalt eines mAb gegen SARS-CoV-2 innerhalb der letzten sechs Monate vor Visite 1</p> <p>10. Erhalt eines COVID-19-Impfstoffs innerhalb der letzten drei Monate vor Visite 1</p> <p>11. Erhalt eines COVID-19-Antivirus zur Prophylaxe innerhalb der letzten zwei Wochen vor Visite 1</p> <p>12. COVID-19 innerhalb der letzten drei Monate vor Visite 1</p> <p>13. 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</p> <p>14. Alkohol oder Drogenmissbrauch, die aus Sicht des Prüfarztes/ der Prüfarztin die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnte.</p> <p>15. Freiheitsentzug durch behördliche oder gerichtliche Anordnung oder in Notfallsituationen oder unfreiwillige Einweisung in ein Krankenhaus</p> <p>16. Jeder Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes/ der Prüfarztin die Sicherheit des Teilnehmers gefährden oder die Auswertung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte.</p> <p>17. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 197 Zentren in 18 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Kanada Malaysia, Polen, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, USA, Vereinigte Arabische Emirate, Vereintes Königreich, Vietnam
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionen der Hauptkohorte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sipavibart (300 mg angewendet als i.m. Injektion) 2. Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo (i.m.) bestehend aus 0,9%iger Kochsalzlösung <p>Nach vorheriger Überprüfung der Eignungskriterien (negativer SARS-CoV-2 Antigen Test, Körpergewicht ≥ 40 kg, negativer Schwangerschaftstest, keine Gabe von Immunglobulinen innerhalb der letzten 6 Monate, keine COVID-19 Impfung und keine Gabe anderer Präparate zur Prophylaxe von COVID-19 innerhalb der letzten 14 Tage) war eine Dosiswiederholung der Studienmedikation nach 6 Monaten (180 Tagen) in der Studie vorgesehen.</p>
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>Ko-primäre Endpunkte (Hauptkohorte):</u></p> <p>Anteil an Patient:innen mit und Zeit bis zur symptomatischen COVID-19-Erkrankung (sämtliche SARS-CoV-2-Varianten)</p> <p>Anteil an Patient:innen mit und Zeit bis zur symptomatischen COVID-19-Erkrankung (SARS-CoV-2-Varianten, ohne F456L-Mutation)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Endpunkte (Hauptkohorte):</u></p> <p>Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19</p> <p>Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod aufgrund COVID-19</p> <p>Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19</p> <p>Anteil an Patient:innen mit Tod aufgrund COVID-19</p> <p>Pharmakokinetik</p> <p><u>Sicherheit (Hauptkohorte):</u></p> <p>UE, SUE und UESI</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Etwa 3.200 Studienteilnehmer:innen werden in einem 1:1 Verhältnis auf die beiden Studienarme der Hauptkohorte randomisiert.</p> <p>Die Berechnung der Fallzahl erfolgte auf Basis eines primären Endpunkts und damit vor der Erweiterung auf zwei ko-primäre Endpunkte, welcher nur die SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation berücksichtigt.</p> <p>Die zu erreichende Fallzahl von 3.200 Studienteilnehmer:innen wurde benötigt, um mit einer Power von 90% nachzuweisen, dass die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI des HR kleiner als 1 ist unter der Annahme, dass die jährliche Ereignisrate im Kontroll-Arm etwa 3,2% ist, die Wirksamkeit bei 70% liegt, das Signifikanzniveau 5% beträgt und es zu 10% Abbrüchen kommt.</p> <p>Die Fallzahl wurde mit der Erweiterung auf zwei ko-primäre Endpunkte nicht verändert, jedoch wurde die statistische Methodik bezüglich der Annahmen für Wirksamkeit und der dafür benötigten Ereigniszahlen entsprechend angepasst.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht relevant
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)	<p>In der Hauptkohorte werden die Patient:innen im Verhältnis 1:1 zu Sipavibart oder Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COVID-19-Impfung innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein) • Vorherige SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein) • Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb der letzten zwölf Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungs-codes werden computergeneriert durch AstraZeneca erstellt. Die Randomisierung wird mit Hilfe eines IRT durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo wurde analog zum Prüfpräparat verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das primäre Zielkriterium ist die Bestimmung, ob Sipavibart gegenüber Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab hinsichtlich der Prävention von symptomatischer COVID-19 überlegen ist. Nullhypothese H ₀ : $\frac{\lambda_{AZD3152}}{\lambda_{Komparator}} \geq 1,0$ Alternativhypothese: H ₁ : $\frac{\lambda_{AZD3152}}{\lambda_{Komparator}} < 1,0$ Der Effektschätzer wird mittels Cox proportional Hazard Modell mit den Stratifizierungsvariablen als Faktoren berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für folgende Merkmale wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt geplant:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Region (USA vs. Europa vs. andere) • Region (USA vs. andere) • COVID-19-Impfung innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein) • Vorherige SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein) • Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb der letzten zwölf Monate vor Randomisierung (Ja vs. Nein) • COVID-19-Impfung oder vorherige SARS-CoV-2-Infektion (Ja vs. Nein) • Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen (Ja vs. Nein) • Maligne solide Tumoren unter aktiver Behandlung (Ja vs. Nein) • Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten (Ja vs. Nein) • EKG (Normal vs. Abnormal) • Hämatologische Malignität (Ja vs. Nein) • Moderate oder schwere sekundäre Immundefizienz (Ja vs. Nein) • BMI (<30 kg/m² vs. ≥30 kg/m²)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>a) Randomisiert:</u> Sipavibart (n=1.674) Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab (n=1.675) <u>b) FAS:</u> Sipavibart (n=1.669) Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab (n=1.665) <u>c) FPAS:</u> Sipavibart (n=1.649) Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab (n=1.631)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Sipavibart: 5 Studienteilnehmer:innen, die randomisiert wurden, haben keine Studienmedikation erhalten. <u>Placebo bzw. Tixagevimab/Cilgavimab:</u> 9 Studienteilnehmer:innen, die randomisiert wurden, haben keine Studienmedikation erhalten. Ein:e Studienteilnehmer:in wurde mit zwei Studienteilnehmer-Identifikationsnummern erfasst und daher im FAS nur einmal berücksichtigt. Weitere Angabe siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Primärer Datenschnitt: 29. März 2024 Einschluss des ersten Patienten: 31. März 2023 Studiendauer: 03/2023 – laufend ^b
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufend
a: nach CONSORT 2010. b: Studienende (Data Base Lock) der Studie SUPERNOVA ist geplant zum 21. März 2025.		

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

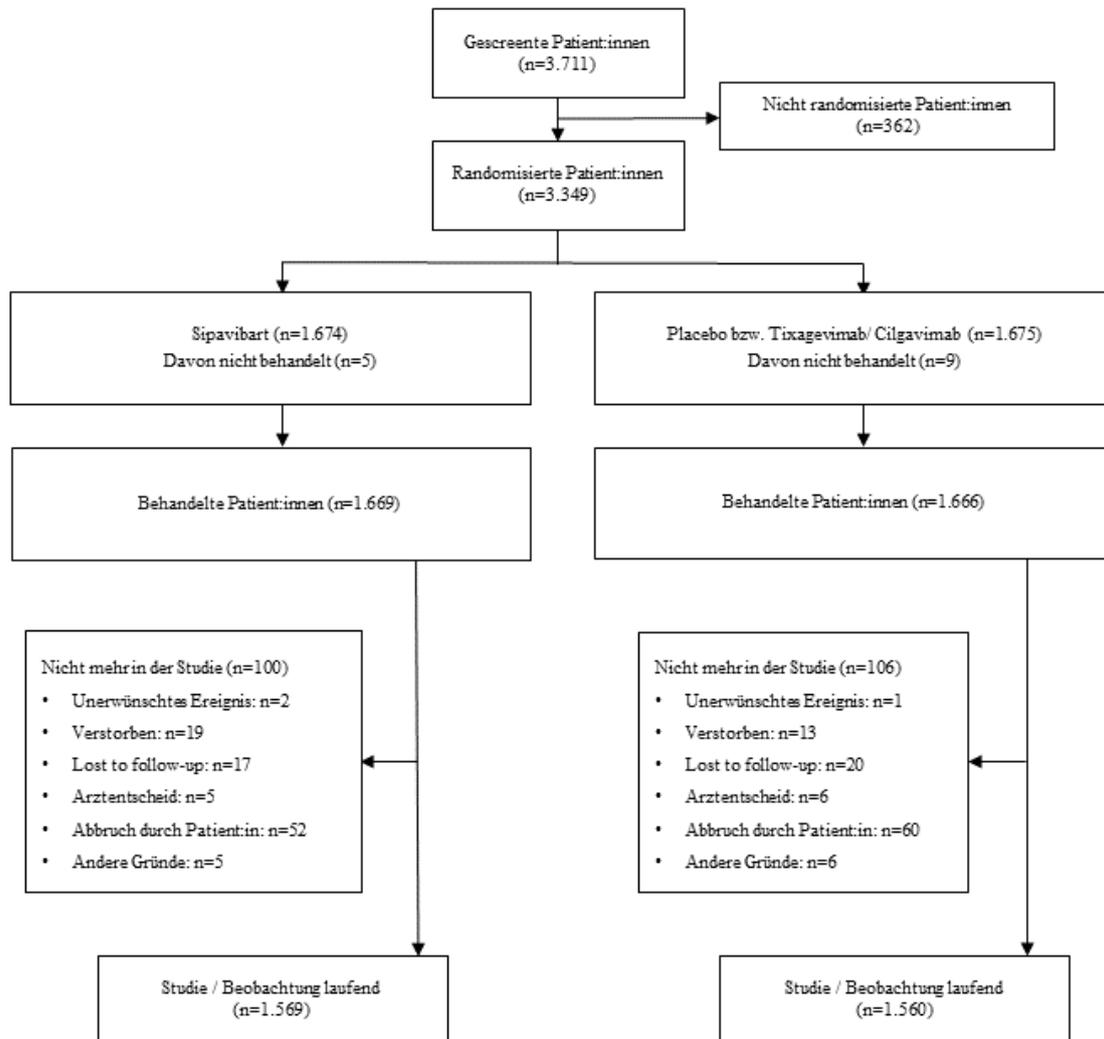


Abbildung 11: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie SUPERNOVA

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NOVELLA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie NOVELLA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie.</p> <p>Das primäre Zielkriterium ist die Bestimmung der Sicherheit von Sipavibart im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Es handelt sich um erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit Erkrankungen/Komorbiditäten, die zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems führen, was ihr Risiko für eine unzureichende Reaktion auf eine aktive Immunisierung und für das Fortschreiten einer schweren COVID-19-Erkrankung erhöht, und die voraussichtlich von der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern (mAb) gegen das SARS-COV2-Spike-Protein zur Präexpositionsprophylaxe profitieren würden.</p> <p>Es werden keine Hypothesentests durchgeführt.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie NOVELLA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie.</p> <p>116 Patient:innen werden in einem Verhältnis 3:1 zu Sipavibart oder Placebo randomisiert.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderungen, die vor Beginn der Teilnehmerrekrutierung vorgenommen wurden:</u></p> <p>Der Komparator wurde von (aktivem) Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD) auf Placebo geändert. Da das Placebo-Vergleichsmedikament bei jeder Verabreichung in Form einer einzigen Injektion verabreicht wird (während Tixagevimab/Cilgavimab zuvor zwei Injektionen erforderte), wurde die Injektion des entsprechenden Placebos, die Teil der verblindeten Sipavibart-Verabreichung war, entfernt.</p> <p>Damit wurde das Design der lokalen Studie mit den jüngsten Änderungen in der Hauptkohorte der laufenden globalen Phase-1/3-Studie (SUPERNOVA, NCT05648110) in Einklang gebracht. Nach Ansicht der ausländischen Zulassungsbehörden ist eine vergleichende Bewertung mit Placebo in der gegenwärtigen Phase des klinischen Entwicklungsprogramms die informativste und angemessenste Option.</p> <p>Es wurden keine Änderungen nach Beginn der Teilnehmerrekrutierung vorgenommen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 18 Jahre 2. Unterschriebene Einverständniserklärung 3. Negativer Antigen-Schnelltest SARS-CoV-2 zur ersten Visite 4. ≥ 45 kg 5. Patient:innen, mit erhöhtem Risiko für das Fortschreiten schwerer Krankheitsformen aufgrund immunsuppressiver Erkrankungen, müssen mindestens eines der folgenden Risikofaktoren erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Übergewichtig, d. h. $BMI \geq 30$ • Herzinsuffizienz (kongestiv) • Chronisch obstruktive Lungenerkrankung • Chronische Nierenerkrankung, d. h. glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 mL/min/1,73 m² • Intoleranz gegenüber dem Impfstoff. Definiert als Vorgeschichte eines schweren UE oder eines SUE nach Erhalt eines zugelassenen Impfstoffs. • Immungeschwächter Zustand (muss mindestens eine der folgenden Risikofaktoren bei der Einschreibung erfüllen) <ol style="list-style-type: none"> a) An einem Tumor erkrankt sind (z. B. aktiv solider Tumor und hämatologisches Malignom), es sei denn, er wird angemessen behandelt: <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-melanozytärer Hautkrebs oder Lentigo maligna • Zervixkarzinom in situ • Lokales Prostatakarzinom b) Transplantation eines soliden Organs oder hämatopoetische Stammzelltransplantation (innerhalb der letzten 2 Jahren nach der Transplantation, unter Immunsuppressionstherapie oder mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit). c) Aktive Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten (z. B. Kortikosteroide [d. h. ≥ 20 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag bei einer Verabreichung über ≥ 2 Wochen], hochdosierte Alkylierungsmittel, Antimetaboliten, transplantationsbedingte immunsuppressive Medikamente, Krebs-Chemotherapeutika, die als stark immunsuppressiv eingestuft werden [z. B. Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren], Tumor-Nekrose-Blocker oder andere immunsuppressive oder

		<p>immunmodulatorische biologische Wirkstoffe für rheumatische Erkrankungen).</p> <p>d) Erhaltene chimäre Antigenrezeptor-T-Zelltherapie</p> <p>e) Erhalt von B-Zell-depletierenden Therapien innerhalb des letzten Jahres (z. B. Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Alemtuzumab)</p> <p>f) Mittelschwere oder schwere primäre Immundefizienz (z. B. DiGeorge-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, schwerer kombinierter Immundefekt, allgemeiner variabler Immundefekt, Agammaglobulinämie).</p> <p>6. Medizinisch stabil, definiert als Krankheit, die keine wesentliche Änderung der Erhaltungstherapie oder einen Krankenhausaufenthalt wegen einer Verschlimmerung der Krankheit während des letzten Monats vor Studienaufnahme erfordert, ohne akute Veränderung des Zustands zum Zeitpunkt der Studienaufnahme nach Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin und ohne zu erwartende Veränderungen zum Zeitpunkt der Studienaufnahme.</p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen nicht schwanger sein oder stillen und müssen bis mindestens sechs Monate nach Verabreichung der Studienintervention eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden oder abstinente bleiben.</p> <p>8. Fähigkeit, alle Studienanforderungen/Verfahren zu verstehen und einzuhalten, basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Frauen, die schwanger sind, stillen oder gebärfähig sind und nicht mindestens vier Wochen vor der Verabreichung der Studienintervention und bis mindestens sechs Monate nach der Verabreichung der Studienintervention eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden oder abstinente sind.</p> <p>2. Bekannte Allergie oder Reaktion auf einen Bestandteil der Studienmedikation</p> <p>3. Frühere Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktion oder schwere unerwünschte Reaktion nach Verabreichung eines mAb</p> <p>4. Akute (zeitlich begrenzte) oder fiebrige ($\geq 38,0$ °C) Erkrankung/Infektion am Tag vor oder am Tag der geplanten Verabreichung; Teilnehmer:innen, die wegen einer vorübergehenden akuten Erkrankung ausgeschlossen wurden, können die Verabreichung erhalten, wenn die Erkrankung abklingt, und können einmalig erneut für die Studienaufnahme untersucht werden.</p> <p>5. Blutentnahme von mehr als insgesamt 450 mL aus einem beliebigen Grund innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Visite</p> <p>6. Klinisch signifikante Blutungsstörung (z. B. Faktormangel, Koagulopathie oder Thrombozytenstörung) oder eine Vorgeschichte mit signifikanten Blutungen oder Blutergüssen nach i.m. Injektionen oder Venenpunktion</p> <p>7. HIV-Infektion</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Erhalt einer rekonvaleszenten COVID-19-Plasmabehandlung innerhalb der letzten sechs Monate vor Visite 1</p> <p>9. Vorheriger Erhalt eines mAb gegen SARS-CoV-2 innerhalb der letzten sechs Monate vor Visite 1</p> <p>10. Erhalt eines COVID-19-Antivirus zur Prophylaxe innerhalb der letzten zwei Wochen vor Visite 1</p> <p>11. COVID-19 innerhalb der letzten sechs Monate vor Visite 1 (bestätigt entweder durch einen Labortest oder einen Schnelltest [einschließlich Heimtests]).</p> <p>12. Einnahme von Prüfpräparaten in den vorangegangenen 90 Tagen oder voraussichtliche Einnahme von Prüfpräparaten während der Nachbeobachtungszeit der Studie. Die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie, bei der die Teilnehmer:innen die Einnahme von Prüfpräparaten nach mehr als 90 Tagen beendet hatten und sich in der Nachbeobachtungsphase der Studie befanden und voraussichtlich keine weiteren Prüfpräparate erhalten werden, ist zulässig.</p> <p>13. Alkohol oder Drogenmissbrauch, die aus Sicht des Prüfarztes/der Prüfarztin die Durchführung oder den Abschluss der Studie beeinflussen könnte.</p> <p>14. Freiheitsentzug durch behördliche oder gerichtliche Anordnung oder in Notfallsituationen oder unfreiwillige Einweisung in ein Krankenhaus</p> <p>15. Jeder Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes/der Prüfarztin die Sicherheit des Teilnehmers gefährden oder die Auswertung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte.</p> <p>16. Mitarbeiter von AstraZeneca, die an der Planung, Durchführung, Beaufsichtigung oder Überprüfung des AZD5156/AZD5132-Programms beteiligt sind, Mitarbeiter des klinischen Prüfzentrums oder andere Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt sind, oder Familienmitglieder dieser Personen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 8 Zentren in Russland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionen: <ul style="list-style-type: none"> • Sipavibart (300 mg (2 mL) angewendet als i.m. Injektion) • Placebo (Natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) Lösung angewendet als i.m. Injektion)
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	<u>Primäre Endpunkte:</u> Die primären Endpunkte sind: <ul style="list-style-type: none"> - UE - SUE - MAAE - UESI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Titer für die neue(n) dominante(n) SARS-CoV-2-Variante(n) neutralisierende Antikörper (nAb) - Inzidenz einer symptomatischen COVID-19 (nach der Studienbehandlung) <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inzidenz der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen, der COVID-19-bedingten Todesfälle sowie der zusammengesetzten Anzahl der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen und der COVID-19-bedingten Todesfälle - Auftreten einer Sero-Response auf SARS-CoV-2-Nukleokapsid-Antikörper nach der Studienbehandlung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahl erfolgte auf der Grundlage des wahrscheinlichkeitsbasierten Ansatzes für ein einzelnes Ereignis. Für die Berechnung wurde der Schwellenwert von 2% der UE-Raten als klinisch gerechtfertigt zugrunde gelegt, da er ausreicht, um die seltensten wichtigen UE (SUE, UESI) im Sipavibart-Arm zu erkennen.</p> <p>Den Berechnungen zufolge beträgt die Stichprobengröße, die erforderlich ist, um mit einer Power von 80% UE mit einer Häufigkeit von 2% oder mehr zu erkennen, 80 Teilnehmer:innen. Bei einer Randomisierung im Verhältnis 3:1 hätten nicht weniger als 108 Teilnehmer:innen in die Studie aufgenommen werden müssen (81 Teilnehmer:innen im Sipavibart-Arm und 27 im Kontroll-Arm). Da man davon ausgeht, dass die Abbrecherquote bei etwa 5% liegt, wurde festgelegt, dass 116 Teilnehmer:innen (87 Teilnehmer:innen im Sipavibart-Arm und 29 im Placebo-Arm) randomisiert werden sollten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen:</u></p> <p>Eine Zwischenanalyse war geplant, nachdem 116 Teilnehmer:innen Visite 4/Tag 29 abgeschlossen hatten. Die Analyse wurde von einem unverblindeten Team durchgeführt.</p> <p>Die Zwischenanalyse umfasste primäre Endpunktvariablen: alle UE, SUE, MAAE und UESI sowie einen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte: nAb-Response auf die neue dominante Variante von SARS-CoV-2. Alle Parameter sowie weitere Ergebnisse (Disposition, demografische Daten usw.) werden für die einzelnen Behandlungsgruppen angegeben. Die Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen werden deskriptiv durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <p>Jeder Teilnehmer erhält eine Einmaldosis der Studienintervention (Sipavibart oder Placebo). Tritt bei einem Teilnehmer unmittelbar</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach Erhalt der Injektion eine Überempfindlichkeitsreaktion auf, sollte der Teilnehmer in der Studie verbleiben, um ausgewertet zu werden.</p> <p>Die Teilnehmer:innen können das Prüfpräparat und die Untersuchungen jederzeit oder nach Ermessen des Prüfers/der Prüferin abbrechen.</p> <p>Die Studie kann abgebrochen werden, wenn nach dem Urteil von AstraZeneca die Studienteilnehmer:innen aufgrund klinisch signifikanter Befunde einem unnötigen Risiko ausgesetzt werden, die</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. individuelle Abbruchkriterien erfüllen oder anderweitig als signifikant angesehen werden 2. als kausal mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet werden, 3. nicht als mit der Fortsetzung der Studie vereinbar angesehen werden
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgt mittels Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patient:innen werden im Verhältnis 3:1 zu Sipavibart oder Placebo randomisiert.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhält jeder Standort Zugang zum IWRS und entsprechende Anweisungen. Die Studienintervention wird bei Visite 1 verabreicht.</p> <p>Das IWRS teilt dem Prüfarzt/der Prüferin oder Apotheker:innen die Identifikationsnummer des Kits mit, die dem/der Teilnehmer:in bei der Verabreichung zugewiesen wird. Die diesbezüglichen Routinen werden im IWRS-Benutzerhandbuch beschrieben, das jedem Zentrum zur Verfügung gestellt wird.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch IWRS durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Die Randomisierung wird mit Hilfe eines IWRS durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> a) Ja b) Prüfmärzt:innen: Ja; Apotheker:innen, die die Injektion verabreichten: Nein c) Nein <p>Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo wurde analog zum Prüfpräparat verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Das primäre Zielkriterium ist die Bestimmung der Sicherheit (UE, SUE, MAAE und UESI) von Sipavibart im Vergleich zu Placebo. <ul style="list-style-type: none"> o Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer:innen, die über mindestens ein Ereignis berichten, Anzahl der Ereignisse <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Titer für die neue(n) dominante(n) SARS-CoV-2-Variante(n) nAb <ul style="list-style-type: none"> o Geometric Mean Titer (GMT)- und Geometric Mean Fold Rise (GMFR)-Werte, entsprechende Geometric Standard Deviation (gSD), zweiseitiges 95%-KI, Minimum und Maximum für jede Visite und jeden Behandlungsarm - Inzidenz eines symptomatischen COVID-19-Falls nach der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> o Anzahl und prozentualer Anteil der symptomatischen COVID-19-Fälle bis zur Visite 6 (Tag 181) nach Behandlungsarm <p>Es werden keine Hypothesentests durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
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	<u>a) Randomisiert:</u> Sipavibart (n=87) Placebo (n=29) <u>b) Geplante Intervention erhalten:</u> Sipavibart (n=87) Placebo (n=29) <u>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt:</u> Sipavibart (n=83) Placebo (n=28)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Sipavibart:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n=2) • Entscheidung der Prüfarzt:innen (n=1) • Rückzug der Einwilligung (n=1) Der erste Teilnehmer mit einem Ösophaguskarzinom in der Anamnese starb aufgrund des Krankheitsprogresses. Der zweite Teilnehmer mit chronischer lymphatischer Leukämie und sekundärer Immunschwäche starb an einer Lungenentzündung. Keiner dieser Todesfälle wurde von den Prüfarzt:innen als potenziell mit dem Prüfpräparat oder COVID-19 in Verbindung stehend eingestuft. <u>Placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n=0) • Entscheidung der Prüfarzt:innen (n=0) • Rückzug der Einwilligung (n=1) Weitere Angabe siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 29. September 2023 Studiendauer: 29. September 2023 – 17. Mai 2024 Screening-Phase: bis zu 7 Tagen (Tag -7 bis Tag -1) Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase: Sechs Monate nach der Verabreichung der Studienintervention
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

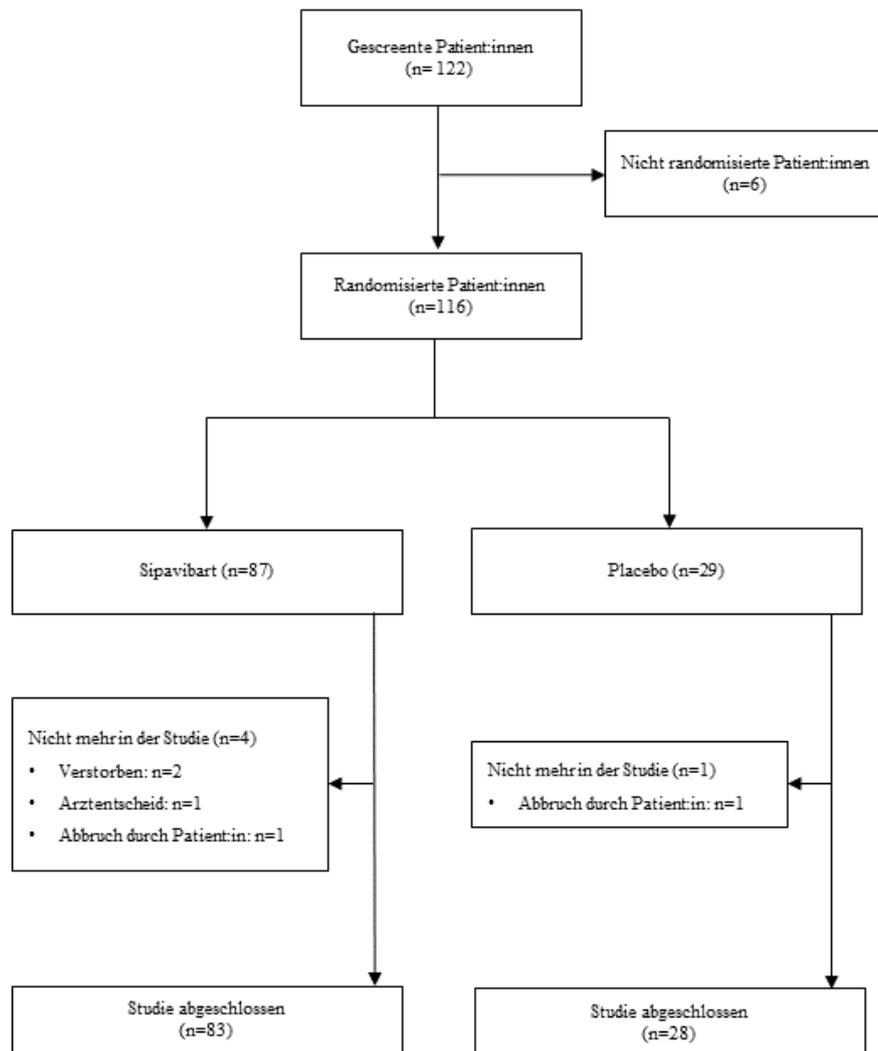


Abbildung 12: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie NOVELLA

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 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUPERNOVA

Studie: SUPERNOVA

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:

Nach einem globalen Amendment des klinischen Studienprotokolls (V7.0, 4. Juni 2023) wurde eine Anpassung bezüglich der Studienmedikation im Kontroll-Arm vorgenommen und Placebo als Komparator anstatt der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab festgelegt. Aufgrund nicht ausreichender in vitro Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesener klinischer Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber den Virusvarianten während der Studiendurchführung sowie seines guten Sicherheitsprofils, verzerrt der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Kontroll-Arm die Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht. Allenfalls würden im Falle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitsendpunkte zuungunsten von Sipavibart beeinflusst werden.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SUPERNOVA 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 1:1. Somit wurde die Gruppenzugehörigkeit verdeckt durchgeführt. Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet. In der Studie SUPERNOVA wurde nach einem globalen Amendment des klinischen Studienprotokolls der Studie (V7.0, 4. Juni 2023) eine Anpassung bezüglich der Studienmedikation im Kontroll-Arm dieser Studie vorgenommen und Placebo als Komparator anstatt der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab festgelegt. Aufgrund nicht ausreichender in vitro Neutralisationsaktivität und nicht nachgewiesener klinischer Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber den Virusvarianten während der Studiendurchführung sowie seines guten Sicherheitsprofils, verzerrt der Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab im Kontroll-Arm die Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht. Allenfalls würden im Falle einer klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab die Wirksamkeitsendpunkte zuungunsten von Sipavibart beeinflusst werden.

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****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 SUPERNOVA waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für alle Auswertungen der vorliegenden Nutzenbewertung wird bewertungsrelevanten VO-Population herangezogen. Das FPAS umfasst alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und schließt Patient:innen mit positivem SARS-CoV-2-RT-PCR aus. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand gemäß präspezifiziertem statistischem Analyseplan wie geplant statt und erfolgte entsprechend der randomisierten Behandlung. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wird als niedrig erachtet.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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 SUPERNOVA waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für alle Auswertungen der vorliegenden Nutzenbewertung wird bewertungsrelevanten VO-Population herangezogen. Das FPAS umfasst alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und schließt Patient:innen mit positivem SARS-CoV-2-RT-PCR aus. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand gemäß präspezifiziertem statistischem Analyseplan wie geplant statt und erfolgte entsprechend der randomisierten Behandlung. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt symptom-spezifische Wirksamkeit wird als niedrig erachtet.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

In der Studie SUPERNOVA waren die Patient:innen, behandelnden Personen und Endpunkterheber:innen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse zur Sicherheit basiert auf dem FPAS der VO-Population und umfasst alle randomisierten Patient:innen, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und schließt Patient:innen mit positivem SARS-CoV-2-RT-PCR aus. Die Auswertungen erfolgten daher gemäß der erhaltenen Studienmedikation. 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 wird als niedrig erachtet.

Anhang 4-G: Ergänzende Angaben

Siehe separates Dokument.